

DE19914474

Publication Title:

Antiviral medicaments

Abstract:

The invention is concerned with amino acid derivatives of the formula and salts of acidic compounds of formula I with bases, which are viral proteinase inhibitors useful as antiviral agents, especially for the treatment or prophylaxis of infections caused by Hepatitis C, Hepatitis G and human GB viruses

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑬ **DE 199 14 474 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
C 07 K 7/06
A 61 K 38/07

30) Unionspriorität:
98068158 30. 03. 98 GB

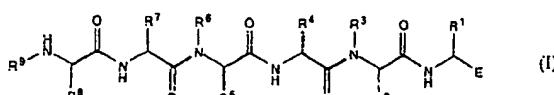
71) Anmelder:
F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

74) Vertreter:
Lederer, Keller & Riederer, 80538 München

72 Erfinder:
Attwood, Michael Richard, Hitchin, Hertfordshire, GB; Hurst, David Nigel, Welwyn, Hertfordshire, GB; Jones, Philip Stephen, Welwyn Garden City, Hertfordshire, GB; Kay, Paul Brittain, Baldock, Hertfordshire, GB; Raynham, Tony Michael, Datchet, Berkshire, GB; Wilson, Francis Xavier, Welwyn Garden City, Hertfordshire, GB

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

54 Aminosäurederivate

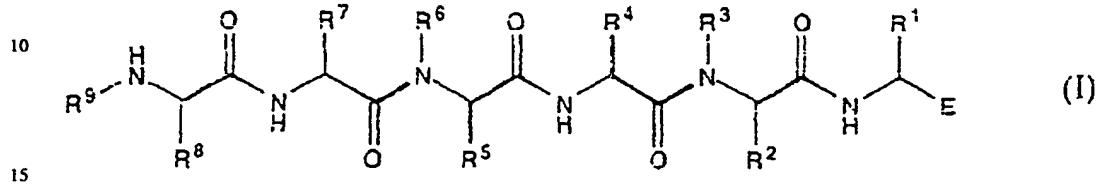


worin E-CHO oder -B(OH)₂ bedeutet und R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben und Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen, die Inhibitoren von viralen Proteinasen sind, die als antivirale Mittel geeignet sind, insbesondere zur Behandlung oder Prophylaxe von Infektionen, die durch Hepatitis C, Hepatitis G und Human-GB-Viren verursacht werden.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Aminosäurederivate und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die diese Derivate enthalten, und die Verwendung dieser Derivate als Arzneimittel, insbesondere antivirale Arzneimittel.

Die Aminosäurederivate, die mit der vorliegenden Erfindung zur Verfügung gestellt werden, sind Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

E -CHO oder -B(OH)₂ bedeutet;

20 R¹ einen Niedrigalkyl-, Halogen niedrigalkyl-, Cyanoniedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Heteroaryl-Niedrigalkyl-, Niedrigalkenyl- oder Niedrigalkinylrest bedeutet;

R² R^{2a} oder R^{2b} bedeutet;

25 R^{2a} einen Niedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Aminocarbonyl-Niedrigalkyl- oder Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkylrest bedeutet;

R^{2b} einen Aryl-Niedrigalkoxy-Aryl-Niedrigalkyl- oder Heteroaryl-Niedrigalkylrest bedeutet;

30 R³ Wasserstoff oder einen Niedrigalkylrest bedeutet oder

R² und R³ zusammen einen Di- oder Trimethylenrest bedeuten, der gegebenenfalls mit Hydroxyresten substituiert ist;

35 R⁴ einen Niedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Cyanoniedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Niedrigalkenyl-, Aryl-, oder Niedrigcycloalkylrest bedeutet;

R⁵ R^{5a} oder R^{5b} bedeutet;

40 R^{5a} einen Niedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Cyanoniedrigalkylthio-Niedrigalkyl- oder Niedrigcycloalkylrest bedeutet;

R^{5b} einen Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkylrest bedeutet;

45 R⁶ Wasserstoff oder einen Niedrigalkylrest bedeutet;

R⁷ R^{7a} oder R^{7b} bedeutet;

50 R^{7a} einen Niedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkyl- oder Niedrigcycloalkylrest bedeutet;

R^{7b} einen Aryl-Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkoxy-Aryl-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkoxycarbonyl-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkylcarbonyl-Niedrigalkyl-, Nitroguanidino-Niedrigalkyl-, Arylsulfonylguanidino-Niedrigalkyl-, Niedrigalkyl-, Niedrigalkylsulfonyl-Niedrigalkyl-, Acetamidomethylthio-Niedrigalkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Niedrigalkylrest bedeutet;

55 R⁸ R^{8a} oder R^{8b} bedeutet;

R^{8a} einen Niedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl- oder Aryl-Niedrigalkylrest bedeutet;

60 R^{8b} einen Mercaptomiedrigalkyl-, Niedrigalkylsulfonyl-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkoxy-Niedrigalkyl- oder Aryl-Heteroaryl-Niedrigalkylrest bedeutet;

R⁹ R^{9a} oder R^{9b} bedeutet;

65 R^{9a} einen Niedrigalkylcarbonyl-, Carboxyniedrigalkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Niedrigalkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Niedrigalkoxycarbonyl-, oder Aryl-Niedrigalkoxycarbonylrest bedeutet und

R^{9b} einen Aryl-Niedrigalkylcarbonyl-, Heteroaryl-Niedrigalkylcarbonyl-, Arylaminocarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-,

Heteroarylthio-Niedrigalkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Hydroxyfluorenylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkoxy-Niedrigalkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkoxy-Niedrigalkoxy-Niedrigalkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkylcarbonyl-Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkylcarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Heterocyclcarbonyl-, Niedrigalkylcarbonyloxy-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkylcarbonylaminino-Niedrigalkylcarbonyl-, Heterocyclcarbonyl-, Niedrigalkylcarbonylcarbonyl-, Niedrigalkinylcarbonyl- oder Niedrigcycloalkylcarbonylrest bedeutet;

70 mit dem Vorbehalt, daß R², R⁵, R⁷, R⁸ und R⁹ nicht gleichzeitig R^{2a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{8a} bzw. R^{9a} bedeuten;

75 und Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen.

Die Verbindungen der Formel I hemmen Proteinasen viralen Ursprungs und können zur Behandlung von Vireninfektionen verwendet werden, insbesondere Vireninfektionen, die von Hepatitis C-, Hepatitis G- und Human-GB-Viren verursacht werden.

80 Der Ausdruck "Niedrigalkylrest", wie er hier verwendet wird, bedeutet eine geradkettige oder verzweigtkettige Alkylgruppe mit 1 bis 7, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Iso-

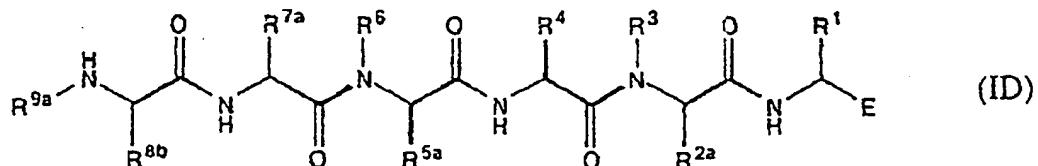
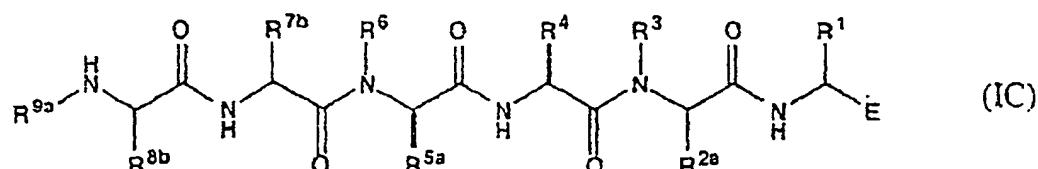
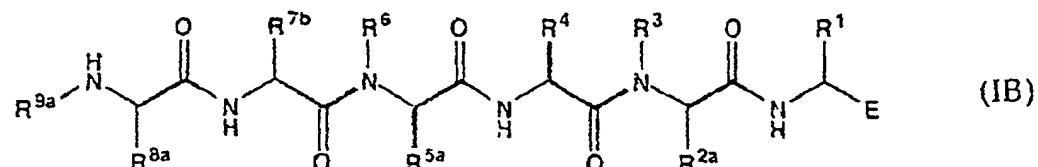
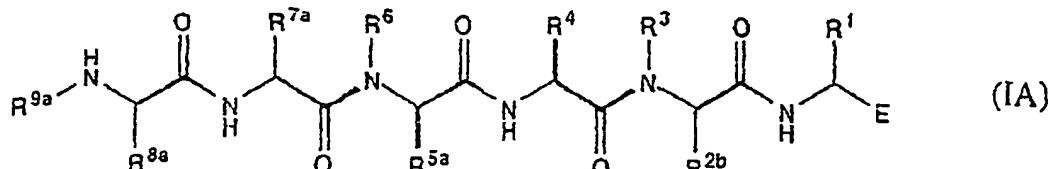
85 butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, Neopentylrest und dgl. Der Ausdruck "Niedrigalkenylrest" bedeutet eine geradkettige oder verzweigtkettige Alkenylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, z. B. einen Vinyl-, n-Propenyl-, n-Bu-

tenylrest und dgl. und der Ausdruck "Alkinylrest" bedeutet eine geradkettige oder verzweigtkettige Alkinylgruppe mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, z. B. einen Propargyl-, 5-Hexinyl-, 6-Heptinylrest und dgl. Der Ausdruck "Cycloalkylrest" be-

90 deutet eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, d. h. einen Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest. Der Ausdruck "Niedrigalkoxyrest" bezeichnet eine Niedrigalkylgruppe, wie vorher defi-

niert, die über ein Sauerstoffatom gebunden ist, z. B. einen Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, n-Butoxy-, Iso-butoxy-, tert.-Butoxyrest und dgl. Der Ausdruck "Arylrest" bezeichnet eine monocyclische oder polycyclische aromatische Gruppe, z. B. einen Phenyl-, Naphthylrest oder dgl., der unsubstituiert oder mit einem oder mehreren Substituenten substituiert ist, die z. B. ausgewählt sind aus Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxy-, Halogen-, d. h. Fluor, Chlor, Brom oder Iod, Halogen niedrigalkyl-, z. B. Trifluormethyl-, Hydroxy-, Sulfamoyl- und Acetamidoresten. Der Ausdruck "Heteroarylrest" bedeutet eine 5- oder 6-gliedrige aromatische heterocyclische Gruppe, die N, O und/oder S als Heteroatom(e) enthält und die gegebenenfalls benzokondensiert und/oder gegebenenfalls auf gleiche Weise, wie die vorher definierte Arylgruppe, substituiert ist. Furyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Benzofuranyl-, Benzothienyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Indolreste und dgl. sind Beispiele für Heteroarylgruppen. Der Ausdruck "Heterocyclrest" bedeutet eine gesättigte oder teilweise ungesättigte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die N, O und/oder S als Heteroatom(e) enthält und die gegebenenfalls benzokondensiert ist und/oder gegebenenfalls auf gleiche Weise, wie die oben definierte Arylgruppe substituiert ist und/oder mit Oxo und/oder Thioxo substituiert ist. Beispiele für Heterocyclgruppen sind Thiazolidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidinyl-, Hexahydropyrimidinyl-, 5,6-Dihydropyranylgruppen und dgl. Es versteht sich, daß die vorher erwähnten Definitionen auf die jeweiligen Gruppen zutreffen, wenn sie alleine stehen oder mit weiteren Gruppen kombiniert sind.

Die folgenden Untergruppen von Verbindungen der Formel I sind bevorzugt:



5

10

15

20

25

30

35

40

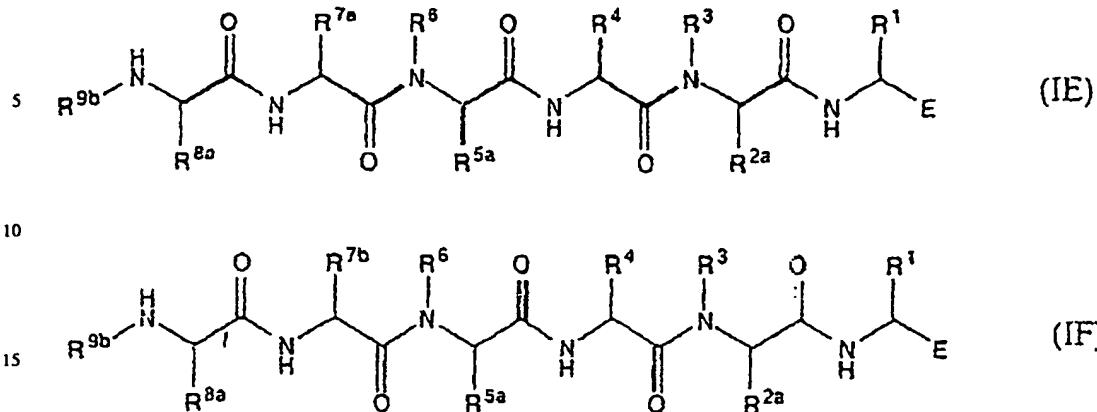
45

50

55

60

65



20 worin E, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R^{5a}, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^{9a} und R^{9b} die vorher angegebene Bedeutung haben.
 In den Formeln I und IA bis IF bedeutet R¹ bevorzugt einen Niedrigalkyl- oder Halogen niedrigalkylrest, insbesondere einen Fluormiedrigalkylrest. R^{2a} bedeutet bevorzugt einen Niedrigalkylrest. R³ bedeutet bevorzugt Wasserstoff. R⁴ bedeutet bevorzugt einen Niedrigalkylrest. R^{5a} bedeutet bevorzugt einen Aryl-Niedrigalkylrest. R⁶ bedeutet bevorzugt Wasserstoff. R^{7a} bedeutet bevorzugt einen Niedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkyl- oder Niedrigcycloalkylrest. R^{7b} bedeutet bevorzugt einen Nitroguanidinoniedrigalkyl-, Acetamidomethylthioniedrigalkyl- oder Niedrigalkylsulfonyl-Niedrigalkylrest. Bevorzugte Bedeutungen für R^{8a} sind Carboxyniedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl- oder Aryl-Niedrigalkylreste. R^{8b} bedeutet bevorzugt einen Aryl-Heteroaryl-Niedrigalkylrest. Bevorzugt bedeutet R^{9a} einen Niedrigalkylcarbonyl-, Carboxyniedrigalkylcarbonyl- oder Arylcarbonylrest. R^{9b} bedeutet bevorzugt einen Heteroarylcarbonyl-, Hydroxyfluorenylcarbonyl-, Heterocyclcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Heteroaryl-Niedrigalkylcarbonyl- oder Aryl-Niedrigalkylcarbonylrest.

25 30 Beispiele für bevorzugte Verbindungen, die unter die Formeln IA bis IF fallen:

Formel IA

35 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-(2,6-dichlorbenzyl)-L-tyrosyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd und
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-2-(3-thienyl)-L-alanyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd.

40 Formel IB

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S-(acetamidomethyl)-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S-benzyl-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-3-(3-thenyl)-D-alanyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-D-tryptophyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S-(4-methoxybenzyl)-D-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-threonyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-L-seryl]-Q-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(4-Acetamidobenzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

DE 199 14 474 A 1

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(2-Ethylbutyryl)-L-seryl]]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-(Acetyl-L- α -aspartyl)-S,S-dioxo-L-methionyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure und
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-(Acetyl-L- α -aspartyl)-S-[(acetamido)methyl]-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure. 5

Formel IC

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure; 10
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N2-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-N6-(p-tolulsulfonyl)-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure; 15
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-4-nitro-D-phenylalanyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure; 20
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-D-2-phenylglycyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-O-benzyl-L-seryl]-S-benzyl-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure; 25
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-O-benzyl-L-seryl]-D-tryptophyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N2-(N-Acetyl-S,S-dioxo-L-methionyl)-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure und
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N2-(N-Acetyl-L-tyrosyl)-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd. 30

Formel ID

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-S,S-dioxo-L-methionyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd; 35
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-S,S-dioxo-S-methyl-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd; 40
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd und
 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-L-2-cyclohexylglycyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure. 45

Formel IE

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[4-(4-Methylphenyl)butyryl]-L- α -aspartyl]-L- α -L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd; 50
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(4-Methylbenzoyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L-cx-L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxyacetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd; 55
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-(4-Oxo-2-thioxo-3-thiazolidinyl)acetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(2-Methyl-4-nitro-1-imidazolyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd; 60
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[5-Hexinoyl]-L- α -aspartyl]-L- α -L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[6-Chinolyl]carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd; 65
 2(RS)-[[N-[N-[N-[6-Oxo-3-pyranyl]carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-oxo-4H-pyran-2-yl]carbonyl]-L- α -aspartyl]-L-cx-L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-(2-Naphthyl)acetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -L-glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

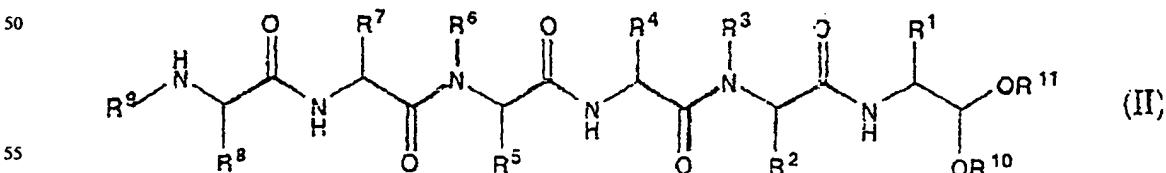
valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[N-[N-[N-[N-(3-Benzamidopropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-5-pyrimidinyl]carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[3-Methyl-2-thenoyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[N-[2-Cyclohexylacetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 10 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[2(RS)-(4-Nitrophenyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 1(RS)-[N-[N-[N-[N-[6-Oxo-6H-pyran-3-yl]carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;
 15 1(RS)-[N-[N-[N-[N-(4-Acetamidobutyryl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure und
 1(RS)-[N-[N-[N-[N-(2-Acetoxyacetyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure.

Formel II

20 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[2-(2,4,6-Trimethylphenyl)acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[1H-Benzotriazol-5-yl]carbonyl-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 25 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[4-(Phenylcarbamoyl)butyryl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[2-[(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)thio]acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[2-Chlor-3-pyridyl]carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 30 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[9-Hydroxy-9-fluorenyl]carbonyl-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[2-Furoyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 35 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[2(RS)-(4-Nitrophenyl)propionyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[2-(2-Chlorphenyl)acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 40 2(RS)-[N-[N-[N-[N-(2-Ethoxyacetyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd und
 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[3-Fluor-4-hydroxyphenyl]acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd.

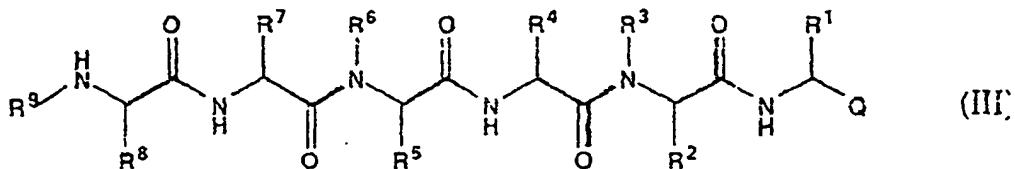
Gemäß dem erfundungsgemäß bereitgestellten Verfahren werden die Verbindungen der Formel I und die Salze der sauren Verbindungen der Formel I mit Basen hergestellt, indem

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin E CHO bedeutet, indem ein Acetal der allgemeinen Formel



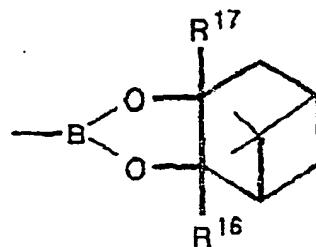
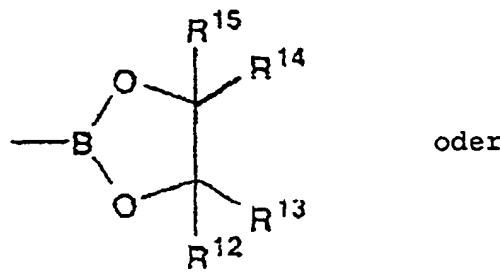
60 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die vorher angegebene Bedeutung haben, mit den Vorbehalt, daß jede Carboxy-, Hydroxy- und/oder Aminocarbonylgruppe, die vorhanden ist, in geschützter Form ist, und R^{10} und R^{11} jeweils Niedrigalkylreste bedeuten, deacetalisiert wird und, falls erforderlich, die Schutzgruppen abgespalten werden oder

65 b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin E $B(OH)_2$ bedeutet, bei einem substituierten Dioxaborolan der allgemeinen Formel



worin $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8$ und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben, mit dem Vorbehalt, daß jede Carboxy-, Hydroxy- und/oder Aminocarbonylgruppe, die vorhanden ist, in geschützter Form ist, und Q eine Gruppe der Formel

10



(a)

(b)

25

bedeutet, worin $\text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}$ und R^{17} jeweils Wasserstoff oder Niedrigalkylreste bedeuten, der Ring geöffnet wird und, falls erforderlich, Schutzgruppen abgespalten werden und

c) falls erwünscht, eine saure Verbindung der Formel I mit einer Base in ein Salz umgewandelt wird.

30

Geschützte Carboxy-, Hydroxy- und Aminocarbonylgruppen, die in dem Acetalausgangsmaterial der Formel II vorhanden sind und die in dem substituierten Dioxaborolanausgangsmaterial der Formel III vorhanden sein können, sind Carboxy-, Hydroxy- bzw. Aminocarbonylgruppen, die mit einer üblichen Schutzgruppe geschützt sind, die aus der Peptidchemie bekannt ist. Insbesondere können $\text{R}^2, \text{R}^4, \text{R}^7, \text{R}^8$ und/oder R^9 bevorzugt tert.-Butoxycarbonyl-Niedrigalkylreste als geschützte Carboxyreste bedeuten, $\text{R}^2, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^7, \text{R}^8$ und/oder R^9 können bevorzugt Niedrigalkyl-O-tert.-Butylether als geschützte Hydroxyreste bedeuten und R^2 kann bevorzugt eine Tritylaminocarbonyl-Niedrigalkylgruppe als geschützte Aminocarbonylniedrigalkylgruppe bedeuten.

35

Die Deacetalisierung eines Acetals der Formel II, bevorzugt von einem, bei dem R^{10} und R^{11} jeweils Methylreste bedeuten, gemäß der Ausführungsform a) des erfindungsgemäßen Verfahrens kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Sie wird gewöhnlich bewirkt unter Verwendung von Trifluoressigsäure oder einer äquivalenten starken Säure in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, wie eines halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoffs, z. B. Dichlormethan, und in Gegenwart von Wasser. Geeigneterweise wird die Deacetalisierung etwa bei Raumtemperatur durchgeführt. Wenn geschützte Carboxy-, Hydroxy- und/oder Aminocarbonylgruppen in dem Acetalausgangsmaterial vorhanden sind, werden diese in freie Carboxy-, Hydroxy- und/oder Aminocarbonylgruppen unter den Bedingungen der Deacetalisierung umgewandelt.

40

Gemäß einer Variante der Ausführungsform a) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein Acetalausgangsmaterial der Formel II an ein Festphasenpeptid-Syntheseharz gebunden. In diesem Fall findet die Abspaltung von dem Harz unter den für die Deacetalisierung verwendeten Bedingungen statt.

45

Die Ringöffnung eines substituierten Dioxaborolans der Formel III, worin Q eine Gruppe der Formel (a) bedeutet, bevorzugt eine, bei der $\text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}$ und R^{15} jeweils Methylreste bedeuten, gemäß der Ausführungsform b) des erfindungsgemäßen Verfahrens kann auch in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Üblicherweise wird die Ringöffnung unter Verwendung von Trifluoressigsäure oder einer äquivalenten starken Säure in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt, z. B. einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan, und gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser. Geeigneterweise wird die Ringöffnung etwa bei Raumtemperatur durchgeführt. Wenn geschützte Carboxy-, Hydroxy- und/oder Aminocarbonylgruppen in dem substituierten Dioxaborolanausgangsmaterial vorhanden sind, werden diese in freie Carboxy-, Hydroxy- und/oder Aminocarbonylgruppen unter den Bedingungen der Ringöffnung umgewandelt.

50

Die Ringöffnung eines substituierten Dioxaborolans der Formel III, worin Q eine Gruppe der Formel (b) bedeutet, insbesondere, wenn einer der Reste R^{16} und R^{17} Wasserstoff bedeutet und der andere eine Methylgruppe bedeutet gemäß der Ausführungsform b) des erfindungsgemäßen Verfahrens, kann in üblicher Weise durchgeführt werden. Üblicherweise wird die Ringöffnung unter Verwendung eines Periodats durchgeführt, insbesondere eines Alkaliperiodats, z. B. Natriumperiodat in einem gepufferten wäßrig-organischen Medium, geeigneterweise etwa bei Raumtemperatur. Vorteilhaftweise besteht das Medium aus einer Mischung aus einem inerten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, z. B. Aceton, und wäßrigem Ammoniumacetat. Jede geschützte Carboxy-, Hydroxy- und/oder Aminocarbonylgruppe, die in dem substituierten Dioxaborolanausgangsmaterial vorhanden ist, wird in an sich bekannter Weise abgespalten, z. B. durch Behandeln mit Trifluoressigsäure vor der Ringöffnung.

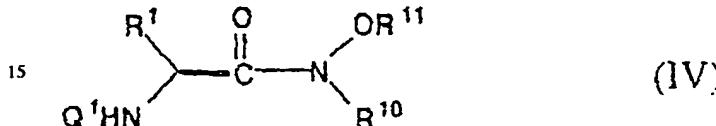
55

Gemäß einer Variante der Ausführungsform b) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein substituiertes Dioxaboro-

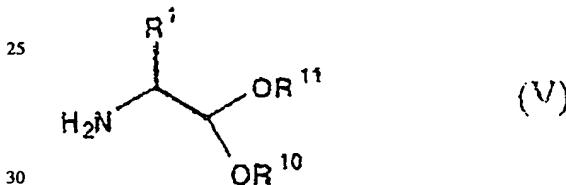
ian der Formel III, worin Q eine Gruppe der Formel (a) bedeutet, an ein Festphasensyntheseharz gebunden. Die Bindung erfolgt typischerweise über eine Alkylgruppe R^{12} , R^{13} , R^{14} oder R^{15} , die an das Harz über eine Amidbrücke gebunden wird. Die Abspaltung von dem Harz findet unter den für die Durchführungsform b) des Verfahrens verwendeten Bedingungen statt.

5 Gemäß der Ausführungsform c) des Verfahrens können saure Verbindungen der Formel I mit Basen in Salze umgewandelt werden, z. B. mit Alkalialkalien, wie Natrium- oder Kaliumsalzen, Erdalkalialkalien, wie Calcium- oder Magnesiumsalzen, Salzen mit organischen Basen, z. B. Salzen mit Aminen, wie N-Ethylpiperidin, Procain oder Dibenzylamin, oder Salzen mit basischen Aminosäuren, wie Salzen mit Arginin oder Lysin. Die Bildung und Isolierung solcher Salze kann mit an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

10 Die Acetalausgangsmaterialien der Formel II sind neu und bilden auch einen Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Sie können z. B. hergestellt werden, indem zuerst ein Hydroxamat der allgemeinen Formel



20 worin R^1 , R^{10} und R^{11} die vorher angegebenen Bedeutungen haben, und Q^1 eine Aminoschutzgruppe, z. B. eine tert.-Butyloxycarbonylgruppe bedeutet, mit einem Alkalialuminiumhydrid, z. B. Lithiumaluminiumhydrid, reduziert wird, das Produkt mit methanolischer Salzsäure behandelt wird, um das Hydrochloridsalz einer Verbindung der allgemeinen Formel



35 worin R^1 , R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben, zu erhalten und anschließend entweder dieses einer aufeinanderfolgenden Kupplung mit den jeweiligen Aminosäuren unterzogen wird oder ein während einer solchen sequentiellen Kupplung erhaltenes Fragment einer weiteren Kupplung mit einem Peptidderivat geeigneter Länge unterzogen wird. Alternativ kann eine Verbindung der Formel V mit einem geeigneten Pentapeptid gekuppelt werden.

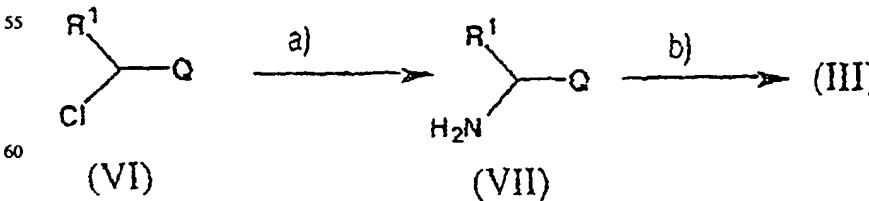
40 Die vorher erwähnten Kupplungsreaktionen können in der Peptidchemie an sich bekannter Weise durchgeführt werden, üblicherweise unter Verwendung der jeweiligen Aminosäure oder des in geeigneter Weise geschützten Di-, Tri-, Tetra- oder Pentapeptids, wie oben beschrieben, und auch indem jede Aminogruppe, die vorhanden ist, mit Fmoc [(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl] in Gegenwart von Hydroxybenzotriazol, 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid und N-Methylmorpholin in einem inerten organischen Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan, geschützt wird.

45 Die Hydroxamate der Formel IV, die zur Herstellung des Acetalausgangsmaterials der Formel II erforderlich sind, sind bekannte Verbindungen oder Analoga von bekannten Verbindungen, die in analoger Weise zu bekannten Verbindungen hergestellt werden können.

50 Das Acetalausgangsmaterial der Formel II kann auch aus einer Verbindung der Formel V auf einem Festphasenpeptid-Syntheseharz synthetisiert werden. Dieses Verfahren ist bekannt und wird im Detail im Handbook from Fourth International Symposium on Solid Phase Synthesis and Combinatorial Chemical Libraries, Edinburgh, 1995, beschrieben.

55 Die substituierten Dioxaborolane der Formel III, die als Ausgangsmaterialien für die Ausführungsform b) des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendet werden, sind neu und bilden einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Sie können z. B. hergestellt werden, wie im folgenden Schema A erläutert, worin R^1 und Q die vorher angegebene Bedeutung haben:

Schema A



65 Im Hinblick auf Schema A wird in Stufe a) eine Verbindung der Formel VI mit einem Alkalibis[tri(niedrigalkyl)silyl]amid, z. B. Lithiumbis(trimethylsilyl)amid, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Ether, z. B. Diethylether oder Tetrahydrofuran, umgesetzt und dann mit einer starken Säure, z. B. Trifluoressigsäure, versetzt, was eine Verbindung der Formel VII ergibt.

In Stufe b) wird eine Verbindung der Formel VII in eine Verbindung der Formel III umgewandelt, entweder durch

Kupplung mit einem Pentapeptid, durch sequentielle Kupplung mit den jeweiligen Aminosäuren oder durch Kupplung eines während des sequentiellen Kuppelns erhaltenen Fragment s mit einem Peptidderivat der gewünschten Länge, wobei die Aminosäure oder das Peptid, die verwendet werden, in geeigneter Weise geschützt werden, wie oben beschrieben, und auch jede vorhandene Aminogruppe mit Fmoc geschützt wird. Diese Kupplungsreaktionen können in an sich bekannter Weise, wie in der Peptidchemie bekannt, durchgeführt werden, z. B. unter Verwendung der Aminosäure oder des Peptids in Form eines gemischten Anhydrids, das mit einem Niedrigalkylhalogenformiat, wie Isobutylchlorformiat, gebildet wird und indem die Kupplung in Gegenwart einer geeigneten Base, z. B. einer tertiären organischen Base, wie N-Methylmorpholin, durchgeführt wird.

Substituierte Dioxaborolane der Formel III, die bei der vorhergehenden Kupplung erhalten wurden, und die eine Schutzgruppe am Substituenten von R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 und/oder R^9 tragen, können selektiv in üblicher Weise von den Schutzgruppen befreit werden, z. B. unter Verwendung von Trifluoressigsäure, und in die entsprechenden Verbindungen umgewandelt werden, die eine freie Carboxy-, Hydroxy- und/oder Aminocarbonylgruppe an dem jeweiligen Substituenten tragen, während der geschützte Boronsäureanteil, der mit Q bezeichnet wird, erhalten bleibt. Diese selektiv von Schutzgruppen befreiten Verbindungen sind auch aktiv als Inhibitoren von Proteinasen viralen Ursprungs und können zur Behandlung von viralen Infektionen auf gleiche Weise, wie die Verbindungen der Formel I, verwendet werden.

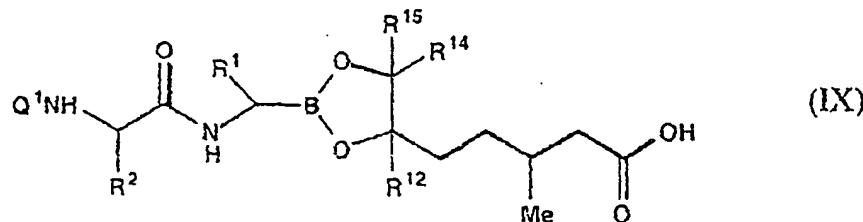
Verbindungen der Formel VI können z. B. hergestellt werden aus einer Verbindung der allgemeinen Formel

Cl_2CH-Q (VIII)

worin Q die vorher angegebene Bedeutung hat, die eine bekannte Verbindung ist oder ein Analog einer bekannten Verbindung ist, durch Reaktion mit einer Verbindung der Formel R^1 -MgHal, worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und Hal Halogen bedeutet, bevorzugt Brom. Die Reaktion wird unter den üblichen Bedingungen für eine Grignard-Reaktion durchgeführt, z. B. in einem inertem organischen Lösungsmittel, wie einem Ether, z. B. Diethylether oder Tetrahydrofuran. Wenn Q eine Gruppe der Formel (b) bedeutet, wird die Reaktion in Gegenwart von Zinkchlorid durchgeführt.

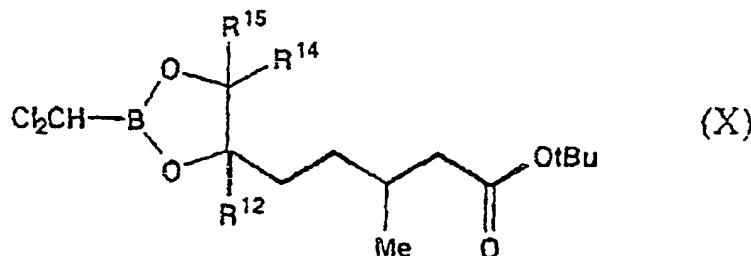
Eine Verbindung der Formel VI, in der R^1 einen Brom-Niedrigalkyl- oder Fluor-Niedrigalkylrest bedeutet und Q eine Gruppe der Formel (a) bedeutet, kann z. B. hergestellt werden, indem ein Brom- oder Fluor-Niedrigalken, z. B. 3-Brompropen oder 3-Fluorpropen, hydroboriert wird, das Hydroborierungsprodukt mit einem Diol der Formel $R^{12}R^{13}C(OH)C(OH)R^{14}R^{15}$ umgesetzt wird, worin R^{12} , R^{13} , R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung haben, z. B. 2,3-Dimethyl-2,3-butandiol, und das entstehende 2-(Brom- oder Fluor-Niedrigalkyl)-1,3,2-dioxaborolan mit Dichlormethan in Gegenwart von Lithiumdiisopropylamin umgesetzt wird. Die Hydroborierung kann in üblicher Weise durchgeführt werden, z. B. unter Verwendung von Phenylboronsäure bei erhöhter Temperatur, z. B. etwa 100°C in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder unter Verwendung eines Boran-Dimethylsulfidkomplexes in Gegenwart von Cyclohexen in einem inertem organischen Lösungsmittel, z. B. Dimethoxyethan, bei etwa 0°C, woran sich eine Behandlung mit Trimethylalamin-N-oxid anschließt.

Ein substituiertes Dioxaborolan der Formel III, worin Q eine Gruppe der Formel (a) bedeutet, kann auch synthetisiert werden an einem Festphasenpeptid-Syntheseharz. Z.B. kann ein 4-Methylbenzhydrylharz mit einer Dioxaborolanyl-Valeriansäure der allgemeinen Formel

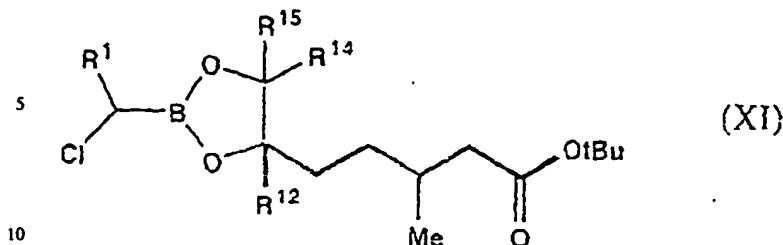


worin R^1 , R^2 , R^{12} , R^{14} , R^{15} und Q^1 die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden und das Produkt kann in das erforderliche harzgebundene Ausgangsmaterial umgewandelt werden durch aufeinanderfolgende Abspaltung der Schutzgruppen und Kupplung mit einer geschützten Aminosäure.

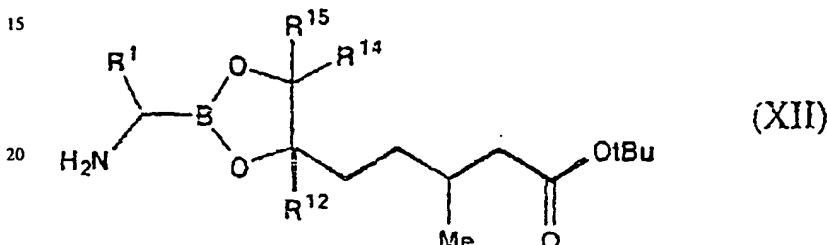
Verbindungen der Formel IX können in geeigneter Weise hergestellt werden, indem ein tert.-Butyl-6,7-dihydroxy-3,6,7-tri(niedrigalkyl)-6-octenoat mit Dichlormethyldiisopropoxyboran versetzt wird, die entstehende Verbindung der allgemeinen Formel



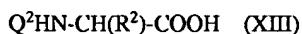
worin R^{12} , R^{14} und R^{15} die angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel R^1 MgHal, worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, und Hal Halogen, bevorzugt Brom bedeutet, unter den Bedingungen einer Grignard-Reaktion umgesetzt wird, die entstehende Verbindung der allgemeinen Formel



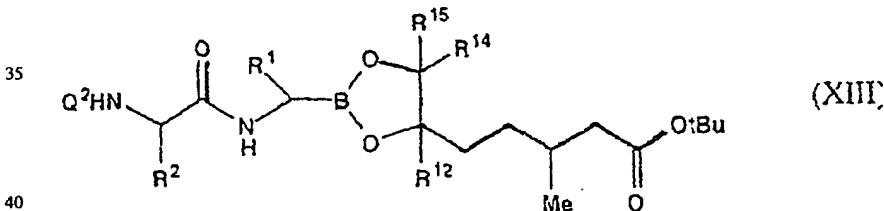
worin R^1 , R^{12} , R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Alkalibis [tri(niedrigalkyl)silyl]amid umgesetzt wird, das die entstehende Verbindung der allgemeinen Formel



25 worin R^1 , R^{12} , R^{14} und R^{15} die oben angegebene Bedeutung haben, mit einer geschützten Aminosäure der allgemeinen Formel



30 worin R^2 die oben angegebene Bedeutung hat und Q^2 Fmoc bedeutet, kondensiert und die entstehende Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^1 , R^2 , R^{12} , R^{14} , R^{15} und Q^2 die oben angegebene Bedeutung haben, verseift.

Wie vorher erwähnt, sind die Verbindungen der Formel I und Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen Inhibitoren von Proteasen viralen Ursprungs. Die Aktivität gegenüber einer solchen Protease, nämlich HCV-Protease, kann unter Verwendung des folgenden Tests gezeigt werden:

Konstruktion eines Plasmids zur Expression von MBP-NS3" Gly₁₂-NS4A-Enzym in E. coli

Die Nucleotidsequenz dieses Expressionsplasmids ist in SEQ ID Nr. 1 angegeben, das als Anlage beigelegt ist, und die Aminosäuresequenz des Expressionsproduktes ist in SEQ ID Nr. 2, das ebenfalls als Anlage beigelegt ist, angegeben. Sie basiert auf dem pMAL®-c2-Vektor, der von New England Biolabs, Inc. (32 Tozer Rd., Beverly, MA, USA) geliefert wird. Das Prinzip der Konstruktion bestand darin, eine im Leserahmen befindliche Fusion des Maltosebindungsprotein-(MBP)-Gens, das von dem pMAL-c2-Vektor beigetragen wird, mit Sequenzen des HCV-Genoms, die notwendig sind für die NS3-Proteinase-Aktivität, zu erzeugen. Diese HCV-Sequenzen wurden zwischen den EcoRI- und HindIII-Stellen des pMAL-c2-Polylinkers eingesetzt (Positionen 2695 bzw. 3556 der in SEQ ID Nr. 1 angegebenen Sequenz).

Die HCV-Sequenzen stammten von den Plasmiden pDS 3348-4045 und pBKF 3348-6062, die von Bartenschlager et al., 1993 (Journal of Virology, 67, 3835-3844) beschrieben werden. Die Regionen, die die NS3-Proteinasedomäne umfassen (Aminosäuren 1007-1219) und die NS4A-Domäne (Aminosäuren 1658-1711) wurden isoliert und in den pMAL-c2-Vektor insertiert unter Verwendung von Standardtechniken der Gentechnologie, einschließlich einer PCR-Amplifizierung der erforderlichen Sequenzen. Zwischen der NS3- und NS4A-Domäne wurde eine Linkerregion konstruiert unter Verwendung von synthetischen Oligonukleotiden (Positionen 3343-3390; Aminosäuren 606-621). Das entstehende Plasmid wurde verwendet, um E. coli-(Stamm MC 1061)-Zellen zu transformieren und die Expression des MBP-NS3" Gly₁₂-NS4A-Enzyms wurde induziert, wie unten beschrieben.

65

Proteinexpression und Reinigung

E. coli-(Stamm MC 1061)-Zellen, die mit den vorhergehenden Plasmid transformiert waren, wurden bei 37°C in Luria-Brühe gezüchtet, die Ampicillin (100 µg/ml) enthielt. Die Zellen wurden gezüchtet, bis eine optische Dichte von 0,5

bei 600 nm erreicht war, und die Enzynexpression wurde dann induziert, indem 1 mM Isopropylthiogalactosid zugegeben wurde und bei 37°C weitere 3 Stunden lang inkubiert wurde. Die Zellen wurden durch Zentrifugation geerntet und bei -80°C aufbewahrt.

Ein Pellet von 4 l einer Bakterienkultur wurde in E. coli-Lysepuffer (20 mM Tris-HCl, pH 7,5, der 150 mM NaCl, 1 mM EDTA und 10 mM Dithiothreitol enthielt) resuspendiert und die Zellyse wurde erreicht durch zwei Passagen durch eine French-Presse. Der klare Überstand, der durch Zentrifugation (18 000 g, 30 Minuten) erhalten wurde, wurde dann auf eine Amyloseharzsäule (4x1 cm) (New England Biolabs) aufgetragen, die mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl, pH 8,5, das 200 mM NaCl, 1 mM Dithiothreitol und 5% Glycerin enthielt, equilibriert war. Die Säule wurde sorgfältig mit dem Equilibrierungspuffer gewaschen und gebundenes Protein wurde eluiert unter Verwendung des Equilibrierungspuffers, der 10 mM Maltose enthielt. Fraktionen mit jeweils 1 ml wurden gesammelt, wobei die Fraktionen, die das Enzym enthielten, zusammengefaßt wurden und bei -80°C aufbewahrt wurden. Die Enzymkonzentration wurde untersucht mit der Methode von M.B. Bradford, Analytical Biochemistry, 1976, Band 72, Seite 248.

Test

Verbindungen der Formel I (routinemäßig hergestellt als Vorratslösung in DM50) wurden auf ihre Fähigkeit untersucht, die Abspaltung eines Substrats mit gelöschter Fluoreszenz [NS4A/B.F. Peptid (N-[4-[4-(Dimethylamino)phenylazo]benzoyl]-L- α -aspartyl-L- α -glutamyl-L-methionyl-L- α -glutamyl-L- α -glutamyl-L-cysteinyl-L-alanyl-L-seryl-L-histidyl-N5-[2-(5-sulfo-1-naphthylamino)ethyl]-L-glutaminamid]; Wilkinson et al., Society for General Microbiology Meeting, University of Warwick, England, 28. März 1996] basierend auf der NS4A/4B-Spaltungsstelle das Enzym MBP-NS3" Gly₁₂-NS4A zu hemmen in Mikrotiterplatten wie folgt:

Das Enzym (0,4 bis 0,6 μ g) wurde zu einer Mischung (200 μ l Endvolumen), die 50 mM Tris-HCl, pH 8,5, mit 1 mM NaCl, 0,1 mM EDTA, 1 mM Dithiothreitol, 0,1% Triton X-100, 10 μ M NS4A/B.F.-Peptid und die Testverbindung der Formel I, die als Vorratslösung in DMSO hergestellt worden war, enthielt, zugegeben und es wurde soviel DMSO zugegeben, daß eine 10%ige Endkonzentration entstand. Die entstehende Mischung wurde bei Raumtemperatur 60 Minuten lang inkubiert und die Reaktion beendet durch Zugabe von 100 μ l 2 M Natriumdihydrogenorthophosphat. Das Fortschreiten der Reaktion wurde ausgewertet mit einem Millipore Cytofluor 2350 unter Verwendung einer Anregungswellenlänge von 360 nm und einer Emissionswellenlänge von 530 nm. Die Reduktion der Fluoreszenz in Gegenwart des Inhibitors wurde gemessen und aufgetragen, gegen die Inhibitorkonzentration. Die Inhibitorkonzentration, die eine 50%ige Reduktion verursachte (IC₅₀), wurde durch manuelle Graph-Analyse berechnet.

Die im vorhergehenden Test erhaltenen Ergebnisse mit den jeweiligen Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle aufgestellt:

Tabelle

Verbindung der Formel I	HCV-Proteinase IC ₅₀ (μ mol/l)
A	0,2
B	0,11
C	0,044
D	0,14
E	0,23
F	0,02

Verbindungen

A = 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd.

B = 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd.

C = 2(RS)-[[N-[N-[N-[N2-(N-Acetyl-L-tyrosyl)-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd.

D = 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd.

E = 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-(4-Acetamidobutyryl)-L- α -aspartyl-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure.

F = 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(9-Hydroxy-9-fluorenyl)carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd.

Die Verbindungen der Formel I und Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen können als Arzneimittel verwendet werden, z. B. in Form von pharmazeutischen Präparaten. Die pharmazeutischen Präparate können enteral, z. B. oral in Form von Tabletten, beschichteten Tabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emul-

sionen oder Suspensionen, nasal, z. B. in Form von Nasensprays, oder rektal, z. B. in Form von Zäpfchen, verabreicht werden. Sie können jedoch auch parenteral verabreicht werden, z. B. in Form von Injektionslösungen.

Die Verbindungen der Formel I und die vorher erwähnten Salze können mit pharmazeutisch inertem, organischen oder anorganischen Trägern für die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verarbeitet werden. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talcum, Stearinsäure oder ihre Salze und dgl. können verwendet werden, z. B. als Träger für Tabletten, beschichtete Tabletten, Dragees und Hartgelatinekapseln. Geeignete Träger für Weichgelatinekapseln sind z. B. pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dgl.; abhängig von der Art des aktiven Inhaltsstoffs sind jedoch gewöhnlich im Fall von Weichgelatinekapseln keine Träger erforderlich. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirupen sind z. B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose und dgl. Geeignete Träger für Zäpfchen sind z. B. natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbfüssige oder flüssige Polyole und dgl.

Die pharmazeutischen Präparate können auch Konservierungsmittel, Löslichkeitsvermittler, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Enulgatoren, Süßstoffe, Farbstoffe, Aromastoffe, Salze zur Variation des osmotischen Drucks, Puffer, Maskierungsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten.

15 Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel I oder ein Salz einer sauren Verbindung der Formel I mit einer Base zusammen mit einem kompatiblen pharmazeutischen Träger enthalten, sind auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung, ebenso wie ein Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel, das umfaßt, daß man ein oder mehrere dieser Verbindungen oder Salze und, falls erwünscht, ein oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Substanzen in eine galenische Verabreichungsform bringt zusammen mit einem kompatiblen pharmazeutischen Träger.

20 Wie vorher erwähnt können die Verbindungen der Formel I und Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen erfundungsgemäß als therapeutisch aktive Substanzen, insbesondere als antivirale Mittel verwendet werden. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und wird natürlich je nach den individuellen Erfordernissen in jeden speziellen Fall angepaßt. Im allgemeinen sollte im Fall der Verabreichung an Erwachsene eine übliche tägliche Dosierung etwa 3 mg bis etwa 3 g, bevorzugt etwa 10 mg bis 1 g sein. Die tägliche Dosierung kann als einzelne Dosis oder in 25 Form von verteilten Dosen verabreicht werden und zusätzlich kann die obere Dosierungsgrenze, auf die vorher Bezug genommen wurde, überschritten werden, wenn sich dies als indiziert erweist.

Schließlich ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I und Salzen von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von antiviralen Arzneimitteln, Gegenstand der Erfindung.

30 Beispiel 1

0,02 g (0,006 mmol) 5-[4-[N-[N-[N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]-N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]-N-(4-methyl- α -(RS)phenylbenzyl)valeramid-Polystyrol-Konjugat wurden in 0,7 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz entwässert und dann mit 0,7 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) weitere 5 Minuten wieder suspendiert und gerührt. Das Harz wurde dann entnommen und fünfmal mit 1,5 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde dann in einer Lösung aus 0,028 g (0,06 mmol) N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure in 0,3 ml Dimethylformamid suspendiert und dann eine Mischung von 0,019 g (0,06 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 0,012 g (0,12 mmol) N-Methylmorpholin, gelöst in 0,3 ml Dimethylformamid, zugegeben. Nach zweistündigem Rühren wurde das Harz entnommen und fünfmal mit 1,5 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde wieder in 1,5 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz entnommen und wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) weitere 5 Minuten suspendiert und gerührt.

45 Dann wurde das Harz entnommen und fünfmal mit 1,5 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde dann in einer Lösung von 0,025 g (0,06 mmol) N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-tert.-butyl-L- α -asparaginsäure in 0,3 ml Dimethylformamid suspendiert und dann eine Mischung von 0,019 g (0,06 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 0,012 g (0,12 mmol) N-Methylmorpholin gelöst in 0,3 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach zweistündigem Rühren wurde das Harz entnommen und fünfmal mit 1,5 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde wieder in 1,5 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz entnommen und wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) weitere 5 Minuten lang suspendiert und gerührt. Dann wurde das Harz entnommen und fünfmal mit 1,5 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde dann in einer Lösung von 0,01 g (0,06 mmol) tert.-Butylhydrogensuccinat in 0,3 ml Dimethylformamid suspendiert und mit einer Mischung aus 0,019 g (0,06 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 0,012 g (0,12 mmol) N-Methylmorpholin, gelöst in 0,3 ml Dimethylformamid, versetzt. Nach zweistündigem Rühren wurde das Harz entnommen und fünfmal mit 1,5 ml Dimethylformamid und dann zweimal mit 1,5 ml Dichlormethan gewaschen.

Das Harz wurde mit 0,8 ml Trifluoressigsäure/Wasser (19 : 1) versetzt und dann 30 Minuten lang gerührt. Es wurde dann abfiltriert und mit 0,8 ml Trifluoressigsäure/Wasser (19 : 1) gewaschen. Die vereinigten Trifluoressigsäure/Wasser-Mischungen wurden dann in einer Vakuumzentrifuge eingedampft, zentrifugiert und der Rückstand in 0,8 ml Acetonitril/Wasser (1 : 1) suspendiert und gefriergetrocknet. Es wurden 6,3 mg 2(RS)-[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd (1 : 1-Mischung von Diastereomeren) als weißer Feststoff erhalten; M5: m/e 963,4 [M+H]⁺.

65 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

i) 18 g (60,0 mmol) N,O-Dimethyl-2(RS)-(tert.-butoxyformamido)-4,4,4-trifluorbutyrohydroxamat wurden in 230 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung wurde auf 0°C gekühlt. 48 ml (48 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran wurde dann tropfenweise zugegeben, während die Temperatur auf 0°C ge-

halten wurde. Die Mischung wurde 10 Minuten lang bei 0°C gerührt und dann wurde der Ansatz durch tropfenweise Zugabe von gesättigter Kaliumhydrogensulfatlösung auf pH 1 abgeschreckt, während die Temperatur unter 20°C gehalten wurde. Die entstehende weiße Aufschäumung wurde stark weitere 30 Minuten lang gerührt und dann in 3 gleiche Aliquots in Diethylether aufgeteilt. Die vereinigten Diethyletherfraktionen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde dann in 100 ml wasserfreier gesättigter methanolischer Hydrogenchloridlösung gelöst und über Nacht auf 4°C gelassen. Die Mischung wurde eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan vertrieben. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand auf Silicagel chromatographiert unter Verwendung von 5% Methanol, 3% Essigsäure und 1,5% Wasser in Dichlormethan für die Elution. Es wurden 8,80 g 3,3,3-Trifluor-2(RS)-(dimethoxymethyl)propylaminohydrochlorid als weißer Feststoff erhalten. ¹H-NMR: (CDCl₃) δ: 2,60-2,96 (n, 2H), 3,49 (d, 6H), 3,57-3,69 (q, 1H), 4,66 (d, 1H), 8,72 (br s, 3H).

ii) Zu einer gerührten Mischung von 5,6 g (25,0 mmol) 3,3,3-Trifluor-2(RS)-(dimethoxymethyl)propylaminohydrochlorid, 3,65 ml Triethylamin, 7,8 g (25,0 mmol) 4-[4-(Ethoxycarbonyl)butoxy]-2,6-dimethoxybenzaldehyd und 25 g 3-Å-Molekularsieben in Dichlormethan wurden 5,8 g (27,5 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben. Nach 3 Stunden wurden die Molekularsiebe durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde dann mit drei gleichen Aliquots gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und das entstehende orange Öl wurde auf Silicagel chromatographiert unter Verwendung von 60% Ethylacetat in Hexan für die Elution. Es wurden 10,4 g Ethyl-5-[4-[[3,3,3-Trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propylamino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valerat als fahloranges Öl erhalten; ¹H-NMR: (CDCl₃) δ: 1,25 (t, 3H), 1,78-1,87 (m, 4H), 2,18-2,52 (m, 4H), 2,86-2,92 (m, 1H), 3,33 (d, 6H), 3,77 (s, 6H), 3,81 (d, 2H), 3,96 (t, 2H), 4,13 (q, 2H), 4,26 (d, 1H), 6,18 (s, 2H); MS: m/e 482,2 [M+H], 504,2 [M+Na].

iii) Eine Lösung von 6,6 g (18,7 mmol) N-[(9-fluorenyl)-methoxycarbonyl]-L-leucin und 9,7 g (18,7 mmol) 7-Azabenzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino)phosphoniumhexafluorophosphat in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Mischung wurden dann 6,0 g (12,4 mmol) Ethyl-5-[4-[[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propylamino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valerat und 4,3 ml (24,8 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei 25°C wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt und aufeinanderfolgend mit Wasser, 10% Citronensäurelösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand auf Silicagel chromatographiert unter Verwendung von 30% Ethylacetat in Hexan für die Elution. Es wurden 8,06 g Ethyl-5-[4-[[N-[N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucyl]-N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valerat erhalten; MS: m/e 839,4 [M+Na], 855,3 [M+K].

iv) 8,0 g (9,8 mmol) 5-[4-[[N-[N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucyl]-N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valerat und 40 ml Piperidin wurden in 145 ml trockenem Dichlormethan gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt. Sie wurde dann in einem Vakuum eingedampft und der Rückstand auf Silicagel chromatographiert unter Verwendung von 2% Methanol, 49% Dichlormethan und 49% Hexan gefolgt von 5% Methanol, 47,5% Dichlormethan und 47,5% Hexan für die Elution. Es wurden 4,09 g Ethyl-5-[4-[[N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valerat als klares festes Öl erhalten; MS: m/e 595 [M+H].

v) Eine Lösung von 2,76 g (7,8 mmol) N-[(9-Fluorenyl)-methoxycarbonyl]-3-methyl-L-valin, 1,60 g (8,5 mmol) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid und 1,60 g (10,7 mmol) N-Hydroxybenzotriazol in 70 ml Dichlormethan wurde 15 Minuten lang bei 0°C gerührt. Es wurden dann 4,06 g (7,1 mmol) Ethyl-5-[4-[[N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]-N-(L-leucyl)amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valerat und 2,7 ml (21,3 mmol) N-Ethylmorpholin in 70 ml Dichlormethan zugegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde die Mischung aufeinanderfolgend mit 10% Citronensäurelösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde auf Silicagel chromatographiert unter Verwendung von 35% Ethylacetat in Hexan für die Elution. Es wurden 6,11 g Ethyl-5-[4-[[N-[N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]-N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valerat als weißer Schaum erhalten; MS: m/e 952,5 [M+Na], 968,5 [M+K].

vi) 5,8 g (6,3 mmol) Ethyl-5-[4-[[N-[N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]-N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valerat und 18 ml Piperidin wurden in 90 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur 1 Stunde lang gerührt. Sie wurde dann eingedampft und der Rückstand auf Silicagel chromatographiert unter Verwendung von 3% Methanol, 48,5% Dichlormethan und 48,5% Hexan für die Elution. Es wurden 4,1 g Ethyl-5-[4-[[N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valerat als weißer Schaum erhalten; MS: m/e 708,6 [M+H], 730,5 [M+Na].

vii) 4,0 g (5,7 mmol) Ethyl-5-[4-[[N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]-N-[N-(3-methyl-L-valyl)-L-leucyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valerat wurden in 40 ml Methanol gelöst, 2,4 g (17,3 mmol) Kaliumcarbonat und 8,0 ml Wasser wurden dann zugegeben und die Mischung 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand in 20 ml Wasser und 20 ml Dioxan gelöst. 2,9 g (8,6 mmol) N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyloxy]succinimid wurden dann zugegeben und die Mischung 3 Stunden lang gerührt. Der pH der Mischung wurde mit 10% Citronensäure auf 3 eingestellt und dann mit 3 gleichen Aliquots Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde auf Silicagel chromatographiert unter Verwendung von 4% tert.-Butylmethylether in Dichlormethan für die Elution. Es wurden 5,12 g 5-[4-[[N-[N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]-N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valeriansäure als weißer Schaum erhalten; MS: m/e 870,8 [M+H].

MeOH], 888,7 [M+H-CH₃], 889,7 [M-CH₃], 902,7 [M+H], 924,7 [M+Na].

viii) 5,4 g (5,4 mmol) 4-Methylbenzylhydrolaminharz wurden in 30 ml Dimethylformamid aufgequollen, überschüssiges Lösungsmittel vom Harz abgegossen und dann zweimal mit 20 ml Dimethylformamid/N-Methylmorpholin (9 : 1) gewaschen. Das Harz wurde dann in 10 ml Dimethylformamid, das 4,98 g (5,4 mmol) 5-[4-[[N-[N-[N-(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]-N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]valeriansäure und 1,74 g (5,4 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat enthielt, resuspendiert. Es wurden 1,18 ml (10,8 mmol) N-Methylmorpholin gelöst in 10 ml Dimethylformamid zugegeben. Die entstehende Mischung wurde 2 Stunden lang gerührt und das Harz wurde dann abgegossen und fünfmal mit 30 ml Dimethylformamid gewaschen. Das Harz wurde dann in 30 ml Dimethylformamid, das 2,03 ml (21,6 mmol) Essigsäureanhydrid und 2,96 ml (27 mmol) N-Methylmorpholin enthielt, resuspendiert. Diese Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und das Harz dann abgegossen und fünfmal mit 30 ml Dimethylformamid gewaschen. Das Harz wurde in 30 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) resuspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz abgegossen, wieder in der vorhergehenden Dimethylformamid/Piperidinmischung suspendiert und weitere 5 Minuten lang gerührt. Das Harz wurde dann abgegossen und fünfmal mit 30 ml Dimethylformamid gewaschen.

ix) Eine Lösung von 3,2 g (8,1 mmol) N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-3-(2-methylphenyl)-L-alanin und 2,17 g (6,75 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat in 22 ml Dimethylformamid wurden zu dem Harz von Abschnitt viii) zugegeben und anschließend 1,5 ml (13,5 mmol) N-Methylmorpholin zugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und dann wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit 30 ml Dimethylformamid, zweimal mit 30 ml Dichlormethan, zweimal mit 30 ml Ethylacetat und zweimal mit 30 ml Diethylether gewaschen.

Nach dem Trocknen wurden 8,95 g 5-[4-[[N-[N-[N-(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]-N-[3,3,3-trifluor-1(RS)-(dimethoxymethyl)propyl]amino]methyl]-3,5-dimethoxyphenoxy]-N-(4-methyl- α -(RS)-phenylbenzyl)valeramid-Polystyrolkonjugat als fahlbrauner Feststoff (0,31 mmol/g Beladung, abgeschätzt durch quantitative Auswertung von Dibenzofulven bei 301 nm) erhalten.

25

Beispiel 2

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-N₆-nitro-L-arginin ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-N₆-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 945,5 [M+H].

Beispiel 3

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-S-(acetamidomethyl)-L-cystein ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S-(acetamidomethyl)-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 918,4 [M+H].

Beispiel 4

40 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-S-benzyl-L-cystein ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S-benzyl-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 937,4 [M+H].

45

Beispiel 5

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-D-valin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-S,S-dioxo-L-methionin ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-S,S-dioxo-L-net-hionyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 891,5 [M+H].

Beispiel 6

55 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-D-valin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-S,S-dioxo-S-methyl-L-cystein ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-S,S-dioxo-S-methyl-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 877,5 [M+H].

Beispiel 7

60 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-D-valin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidin ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 1031,5 [M+H].

Beispiel 8

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure mit N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-S-t-butyl-L-cystein ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 887,5 [M+H].

5

Beispiel 9

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-3-(3-thenyl)-D-alanin ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-3-(3-thenyl)-D-alanyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: n/e 897,2 [M+H].

10

Beispiel 10

15

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-D-N-(tert.-butoxycarbonyl)tryptophan ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-D-tryptophyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 930,4 [M+H].

20

Beispiel 11

25

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-tyrosin ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 997,4 [M+H].

Beispiel 12

30

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-S-(4-methoxybenzyl)-D-cystein ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S-(4-methoxybenzyl)-D-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als Feststoff erhalten; MS: m/e 967,3 [M+H].

35

Beispiel 13

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch [(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: n/e 921,3 [M+H].

40

Beispiel 14

45

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-threonin ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)- α -aspartyl]-O-benzyl-D-threonyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 935,4 [M+H].

50

Beispiel 15

55

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzylserin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-(2,4,6-Trimethylphenyl)essigsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(2-(2,4,6-Trimethylphenyl)acetyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: n/e 953,4 [M+H].

55

Beispiel 16

60

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoësäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 1010,3 [M+H].

65

Beispiel 17

5 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch Benzotriazol-5-carbonsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(1H-benzotriazol-5-yl)carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 938,4 [M+H].

10

Beispiel 18

15 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 4-(Phenylcarbamoyl)buttersäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(4-Phenylcarbamoyl)butyryl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 982,4 [M+H].

20

Beispiel 19

25 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-[(4,6-Dimethyl-2-pyridinidyl)thio]essigsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(2-(4,6-Dimethyl-2-pyridinidyl)thio]acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 973,4 [M+H].

Beispiel 20

30 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-Chlornicotinsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(2-Chlor-3-pyridyl)carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 932,3 [M+H].

Beispiel 21

40 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 4-Acetamidobenzoësäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(4-Acetamidobenzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 954,4 [M+H].

45

Beispiel 22

50 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 9-Hydroxy-9-fluorenylcabsonsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(9-Hydroxy-9-fluorenyl)carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 1001,3 [M+H].

55

Beispiel 23

60 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch Dihydro-L-orotsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(Hexahydro-2,6-dioxo-4(S)pyrimidinyl)carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 933,4 [M+H].

65

Beispiel 24

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 4-(Phenylcarbamoyl)buttersäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(4-Phenylcarbamoyl)butyryl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 982,4 [M+H].

nat durch 2-Furoesäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(2-Furoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 887,3 [M+H].

Beispiel 25

5

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2(RS)-(4-Nitrophenyl)propionsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2(RS)-(4-Nitrophenyl)propionyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 970,4 [M+H].

10

Beispiel 26

15

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucin durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-L-tyrosin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 1013,3 [M+H].

20

Beispiel 27

25

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucin durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-(2,6-dichlorbenzyl)-L-tyrosin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-(2,6-dichlorbenzyl)-L-tyrosyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 1081,2 [M+H].

25

Beispiel 28

30

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucin durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-2-(3-thienyl)-L-alanin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-2-(3-thienyl)-L-alanyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 913,4 [M+H].

35

Beispiel 29

40

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 4-(2-Thenoyl)buttersäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[4-(2-Thenoyl)butyryl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 973,4 [M+H].

45

Beispiel 30

40

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-N6-nitro-L-arginin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat zusammen mit 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat durch Essigsäureanhydrid ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N2-(N-Acetyl-L-tyrosyl)-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 935,5 [M+H].

55

Beispiel 31

50

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-(2-Chlorphenyl)essigsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-(2-Chlorphenyl)acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 945,4 [M+H].

60

Beispiel 32

65

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -

asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-Ethoxyessigsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(2-Ethoxyacetyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 879,4 [M+H].

5

Beispiel 33

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butyl-L-serin und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 3-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoësäure ersetzt wurden, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 973,4 [M+H].

15

Beispiel 34

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-Ethylbuttersäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(2-Ethylbutyryl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 891,4 [M+H].

25

Beispiel 35

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -asparaginsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L-serin ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)essigsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Fluor-4-hydroxy-phenyl)acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 945,4 [M+H].

40

Beispiel 36

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 4-(4-Methylphenyl)buttersäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[4-(4-Methylphenyl)butyryl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 933,5 [M+H].

45

Beispiel 37

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 3-(4-Methoxybenzoyl)propionsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(4-Methylbenzoyl)propionyl-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 947,4 [M+H].

50

Beispiel 38

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-(2-Methoxyethoxy)ethoxysäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxyacetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 933,4 [M+H].

65

Beispiel 39

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-(4-Oxo-2-thioxo-3-thiazolidinyl)essigsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-(4-Oxo-2-thioxo-3-thiazolidinyl)acetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 946,3 [M+H].

Beispiel 40

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 3-

DE 199 14 474 A 1

(2-Methyl-4-nitro-1-imidazolyl)propionsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(2-methyl-4-nitro-1-imidazolyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 954,4 [M+H].

Beispiel 41

5

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 5-Hexinsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(5-Hexinoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]amino]-3,3,3-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 867,4 [M+H].

10

Beispiel 42

15

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 6-Chinolincarbonsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(6-Chinolyl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 928,4 [M+H].

20

Beispiel 43

25

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 6-Oxo-3-pyranylcarbonsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(6-Oxo-3-pyranyl)carbonyl]-L- α -asparaginsäure]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 895,4 [M+H].

30

Beispiel 44

35

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)essigsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 935,4 [M+H].

35

Beispiel 45

40

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-oxo-4H-pyran-2-yl-carbonsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-oxo-4H-pyran-2-yl)carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 925,4 [M+H].

45

Beispiel 46

50

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-(2-Naphthyl)essigsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[(2-(2-Naphthyl)acetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 941,4 [M+H].

50

Beispiel 47

55

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 3-Benzamidopropionsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Benzamidopropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 948,4 [M+H].

60

Beispiel 48

65

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-5-pyrimidinylcarbonsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-5-pyrimidinyl)carbonyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 911,4 [M+H].

Beispiel 49

In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 3-Methyl-2-thenoësäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[N-[N-[N-[N-(3-Methyl-2-thenoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 897,4 [M+H].

Beispiel 50

10 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2-Cyclohexylessigsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[N-[N-[N-[N-(2-Cyclohexylacetyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 897,5 [M+H].

Beispiel 51

20 In analoger Weise, wie in Beispiel 1, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl- α -glutaminsäure durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-t-butyl-L- α -glutaminsäure ersetzt wurde und tert.-Butylhydrogensuccinat durch 2(RS)-(4-Nitrophenyl)propionsäure ersetzt wurde, wurde 2(RS)-[N-[N-[N-[N-[2-(RS)-(4-Nitrophenyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 950,3 [M+H].

Beispiel 52

25 4 g 0,25 mmol/g 5-[2-[1(RS)-[[N-[9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucyl]amino]propyl-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methyl-N-[α (RS)-(4-methylphenyl)benzyl]valeramid-Polystyrolkonjugat wurden in Dimethylformamid 20 Minuten lang gequollen und dann in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 30 5 Minuten wurde das Harz abgegossen und dann wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) weitere 5 Minuten lang suspendiert und gerührt. Das Harz wurde dann abgegossen und fünfmal mit Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde in einer Lösung von 2,1 g (6 mmol) N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-3-methyl-L-valin in Dimethylformamid suspendiert und dann wurde eine Mischung von 1,9 g 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 1,3 ml N-Methylmorpholin, gelöst in Dimethylformamid, zugegeben. Nach 40-minütigem Rühren 35 wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz abgegossen und wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) weitere 5 Minuten lang suspendiert und gerührt. Dann wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde in einer Lösung von 2,4 g (6 mol) N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-3-(2-methylphenyl)-L-alanin 40 in Dimethylformamid suspendiert und dann wurde eine Mischung von 1,9 g 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 1,3 ml N-Morpholin, gelöst in Dimethylformamid, zugegeben. Nach 40-minütigem Rühren wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit Dimethylformamid gewaschen.

45 40 mg des gemäß dem vorhergehenden Abschnitt erhaltenen Harzes wurden in 0,7 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz abgegossen und wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) weitere 5 Minuten lang suspendiert und gerührt. Dann wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde in 0,5 ml einer 0,2 M Lösung von N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester 50 in Dimethylsulfoxid suspendiert und dann 0,5 ml einer Mischung von 0,2 M 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 0,4 M N-Methylmorpholin in Dimethylformamid zugegeben. Nach einstündigem Rühren wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit 1 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde wieder in 0,7 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz abgegossen und wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und weitere 5 Minuten lang gerührt. Dann wurde der Rückstand abgegossen und fünfmal mit 1 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde in 0,5 ml einer 0,2 M Lösung von 1-(2,4-Dinitrophenyl)-N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-histidin 55 in Dimethylsulfoxid suspendiert und dann wurden 0,5 ml einer Mischung aus 0,2 M 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 0,4 M N-Methylmorpholin, gelöst in Dimethylformamid, zugegeben. Nach einstündigem Rühren wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit 1 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde wieder in 0,7 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz abgegossen und wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und weitere 5 Minuten lang gerührt. 60 Dann wurde der Rückstand abgegossen und fünfmal mit 1 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde in 0,5 ml einer 0,2 M Lösung von Essigsäureanhydrid in Dimethylformamid suspendiert und dann 0,5 ml einer Mischung von 0,2 M 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 0,4 M N-Methylmorpholin, gelöst in Dimethylformamid, zugegeben. Nach einstündigem Rühren wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit 1 ml Dimethylformamid und dann zweimal mit 1 ml Dichlormethan gewaschen.

65 0,2 ml Dichlormethan wurden zu dem Rückstand zugegeben, der dann mit 0,7 ml Trifluoressigsäure/Wasser (19 : 1) versetzt wurde und 90 Minuten lang gerührt wurde. Der Rückstand wurde abfiltriert und mit 0,7 ml Trifluoressigsäure/Wasser (19 : 1) gewaschen. Die vereinigten Trifluoressigsäure/Wasser-Lösungen wurden dann in einer Vakuumzentrifuge verdampft und der Rückstand in Acetonitril/Wasser suspendiert und gefriergetrocknet. Es wurden 8 mg 1(RS)-[N-

[N-[N-[N-Acetyl-l-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 888,5 [M+H-167]⁺.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

i) 25 ml Isobutylen wurden bei -78°C kondensiert und zu einer Mischung von 19,4 g (114 mmol) 3(RS)-7-Dimethyl-6-octensäure und 1 ml konzentrierter Schwefelsäure in 25 ml Dichlormethan zugegeben. Die Mischung wurde 24 Stunden lang unter einem Trockeneisküller gerührt. Weitere 20 ml Isobutylen wurden zugegeben und die Mischung weitere 24 Stunden lang unter einem Trockeneisküller gerührt. Die Mischung wurde mit Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das restliche Öl wurde mit Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei Ethylacetat/Hexan (1 : 9) für die Elution verwendet wurde. Es wurden 20,8 g tert.-Butyl-3(RS),7-dimethyl-6-octenoat als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR: (250 MHz, CDCl₃) δ : 0,9 (d, 3H), 1,1-1,3 (m, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,6 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,8-2,2 (br in, 4H), 5,05 (m, 1H).

ii) 1,5 g (6,64 mmol) tert.-Butyl-3(RS),7-dimethyl-6-octenoat wurden in einer Mischung von 10 ml Aceton, 2 ml Wasser und 2 ml Eisessig gelöst. 2 g (12,6 mmol) Kaliumpermanganat wurden zugegeben und die entstehende Mischung bei 30°C 2 Stunden lang gerührt. 22 ml 2 M Schwefelsäure und 0,8 g (11,3 mmol) Natriumnitrit wurden zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, was 1,55 g tert.-Butyl-7-hydroxy-3(RS),7-dimethyl-6-oxo-octenoat als klares Öl ergab; MS: m/e 259 [M+H]⁺.

iii) 0,25 g (0,97 mmol) tert.-Butyl-7-hydroxy-3(RS),7-dimethyl-6-oxo-octenoat wurden in 3 ml Diethylether bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre gelöst. 0,36 ml (1,1 mmol) 3 M Methylmagnesiumbromid in Diethylether wurden tropfenweise zugegeben und die entstehende Lösung bei 0°C 2 Stunden lang gerührt, 6 Stunden lang am Rückfluß gehalten und dann bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat verdünnt und dann mit 2 M Salzsäure und mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das entstehende Öl wurde durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei Ethylacetat/Hexan (1 : 2) für die Elution verwendet wurde. Es wurden 118 mg tert.-Butyl-6(RS),7-dihydroxy-3(RS),6,7-trimethyl-6-octenoat als klares Öl erhalten; MS: m/e 275 [M+H]⁺.

iv) 0,64 g (2,3 mmol) tert.-Butyl-6(RS),7-dihydroxy-3(RS),6,7-trimethyl-6-octenoat wurden in 3 ml Tetrahydrofuran und 0,5 g (2,5 mmol) Dichlormethyldiisopropoxyboran bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Die entstehende Mischung wurde eingedampft und der Rückstand mit Toluol zusammen eingedampft, was 0,86 g tert.-Butyl-5-[2-(dichlormethyl)-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methylvalerat als Öl lieferte, das in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

v) 0,86 g (2,3 mmol) tert.-Butyl-5-[2-(dichlormethyl)-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methylvalerat wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung auf -78°C unter Stickstoffatmosphäre gekühlt. 2,6 ml (2,6 mmol) 1 M Ethylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran wurden tropfenweise zugegeben, die entstehende Lösung 16 Stunden lang gerührt, wobei langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde, und dann mit Ethylacetat verdünnt und mit 2 M Salzsäure und Kochsalzlösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter einem Vakuum eingeengt, was 0,83 g tert.-Butyl-5-[2-(1(RS)-chlorpropyl)-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methylvalerat als Öl lieferte, das in der nächsten Stufe ohne Reinigung verwendet wurde.

vi) 0,82 g (2,27 mmol) tert.-Butyl-5-[2-(1(RS)-chlorpropyl)-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methylvalerat wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und dann auf -78°C unter Stickstoffatmosphäre gekühlt. 2,3 ml (2,3 mmol) 1 M Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran wurden tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde dann über Nacht gerührt, wobei sie sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Unlösliches Material wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat auf 0°C gekühlt. 0,52 ml (6,8 mmol) Trifluoressigsäure wurden zugegeben und die Lösung bei 0°C 30 Minuten lang gerührt. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand zusammen mit Toluol eingedampft, was 1 g tert.-Butyl-5-[2-(1(RS)-aminopropyl)-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methylvalerat als Öl lieferte, das in der nächsten Stufe ohne Reinigung verwendet wurde.

vii) 0,5 g (1,42 mmol) N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucin wurden in 7 ml Dichlormethan gelöst. 0,6 ml (5,7 mmol) N-Methylmorpholin wurden zugegeben und die Lösung unter Stickstoffatmosphäre auf -10°C gekühlt. 0,22 ml (1,7 mmol) Isobutylchlorformiat wurden zugegeben und die Lösung 7 Minuten bei -10°C gerührt. 1 g (2,13 mmol) tert.-Butyl-5-[2-(1(RS)-aminopropyl)-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methylvalerat wurde zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt, dann mit Dichlormethan verdünnt und mit 2 M Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wurde mit 2 M Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand durch Chromatographie auf Silicagel gereinigt, wobei Ethylacetat/Hexan (1 : 2) für die Elution verwendet wurde. Es wurden 0,56 g tert.-Butyl-5-[2-(1(RS))-[[N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucyl]amino]propyl]-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methylvalerat als Öl erhalten; MS: m/e 677 [M+H]⁺.

viii) 50 mg (0,074 mmol) tert.-Butyl-5-[2-(1(RS))-[[N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucyl]amino]propyl]-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methylvalerat wurden in 1 ml Trifluoressigsäure und 1 ml Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 15 Minuten lang gerührt und dann in Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zusammen mit Toluol eingedampft, was 46 mg 5-[2-(1(RS))-[[N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucyl]amino]propyl]-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methylvaleriansäure als Öl lieferte; MS: m/e 621 [M+H]⁺.

ix) 5 g (5,25 mmol) 4-Methylbenzhydrylaminharz wurden in Dimethylformamid gequollen und überschüssiges Lösungsmittel wurde von dem Harz abgegossen. Das Harz wurde dann in Dimethylformamid, das 3,4 g (5,48 mmol) 5-[2-(1(RS))-[[N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucyl]amino]propyl]-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methylvaleriansäure und 3 g (8,2 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat enthielt, suspendiert. Es wurden 3,0 ml (16,5 mmol) Diisopropylamin zugegeben. Die entstehende Mischung wurde

100 Minuten lang gerührt und das Harz dann abgegossen und dreimal mit Dimethylformamid gewaschen. Das Harz wurde dann wieder in Dimethylformamid, das 5 ml (54,8 mmol) Essigsäureanhydrid und 11,5 ml (110 mmol) N-Methylmorpholin enthielt, suspendiert. Die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und das Harz dann abgegossen. Das Harz wurde dann wieder in Dimethylformamid, das 5 ml (54,8 mmol) Essigsäureanhydrid und 11,5 ml (110 mmol) N-Methylmorpholin enthielt, suspendiert. Die Mischung wurde 30 Minuten lang gerührt und das Harz dann abgegossen und dreimal mit Dimethylformamid, zweimal mit Ethylacetat, zweimal mit Dichlormethan und zweimal mit Diethylether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Nach dem Trocknen wurden 6 g 5-[2-(1(RS)-[(N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucyl]amino)propyl]-4-(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-Dioxaborolan-4-yl]-3(RS)methyl-N-(RS)-(4-methylphenyl)benzyl]valeramid-Polystyrol-Konjugat als fahlbrauner Feststoff erhalten (0,25 mmol/g Beladung, abgeschätzt durch quantitative Auswertung von Dibenzofulven bei 301 nM).

Beispiel 53

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-N6-(p-toluolsulfonyl)-L-arginin ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-[N2-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-N6-(p-toluolsulfonyl)-L-arginy]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 980,3 [M+H-167]⁺.

Beispiel 54

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-tyrosin ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 905,5 [M+H-H₂O-167]⁺.

Beispiel 55

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-4-nitro-D-phenylalanin ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-4-nitro-D-phenylalanyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 844,4 [M+H-H₂O-167]⁺.

Beispiel 56

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-D-serin ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 829,5 [M+H-H₂O-167]⁺.

Beispiel 57

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-2-cyclohexylglycin ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-L-2-cyclohexylglycyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 751,5 [M+H-H₂O-167]⁺.

Beispiel 58

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-D-2-phenylglycin ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-D-2-phenylglycyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 791,5 [M+H-H₂O-167]⁺.

Beispiel 59

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei 1-(2,4-Dinitrophenyl)-N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-histidin durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-L-serin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-N6-nitro-L-arginin ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N2-[N-Acetyl-O-benzyl-L-seryl]-N6-nitro-L-arginy]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure erhalten; MS: m/e 893,5 [M+H-H₂O]⁺.

Beispiel 60

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei 1-(2,4-Dinitrophenyl)-N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-histidin durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-L-serin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-S-benzyl-L-cystein ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-(N-Acetyl-O-benzyl-L-seryl)-S-benzyl-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure erhalten; MS: m/e 885,5 [M+H-H₂O]⁺.

Beispiel 61

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei 1-(2,4-Dinitrophenyl)-N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-histidin durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-L-serin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch 1-tert.-Butoxycarbonyl-N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-D-tryptophan ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-(N-Acetyl-O-benzyl-L-seryl)-D-tryptophyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure erhalten; MS: m/e 875,8 [M+H-H₂O]⁺.

Beispiel 62

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei 1-(2,4-Dinitrophenyl)-N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-histidin durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-benzyl-L-serin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-D-valin ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-(N-Acetyl-O-benzyl-L-seryl)-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure erhalten; MS: m/e 791,5 [M+H-H₂O]⁺.

Beispiel 63

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei 1-(2,4-Dinitrophenyl)-N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-histidin durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-S,S-dioxo-L-methionin ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-N6-nitro-L-arginin ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N2-(N-Acetyl-S,S-dioxo-L-methionyl)-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure erhalten; MS: m/e 879,5 [M+H-H₂O]⁺.

Beispiel 64

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei 1-(2,4-Dinitrophenyl)-N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-histidin durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-tert.-butyl-L-(α -asparaginsäure ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-S,S-dioxo-L-methionin ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-(N-Acetyl-L- α -aspartyl)-S,S-dioxo-L-methionyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 793,4 [M+H-H₂O]⁺.

Beispiel 65

In analoger Weise, wie in Beispiel 52 beschrieben, wobei 1-(2,4-Dinitrophenyl)-N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-histidin durch N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-tert.-butyl-L- α -asparaginsäure ersetzt wurde und N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-glutaminsäure- γ -benzylester durch N-[(9-fluorenyl)methoxycarbonyl]-S-[(acetamido)methyl]-L-cystein ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-(N-Acetyl-L- α -aspartyl)-S-[(acetamido)methyl]-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure als weißer Feststoff erhalten; MS: m/e 804,4 [M+H-H₂O]⁺.

Beispiel 66

4 g 0,25 mmol/g 5-[2-(1(RS)-[[N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-L-leucyl]amino]propyl]-4(RS),5,5-trimethyl-1,3,2-dioxaborolan-4-yl]-3(RS)-methyl-N-[α (RS)-(4-methylphenyl)benzyl]valeramid-Polystyrol-Konjugat (hergestellt, wie in Beispiel 52 beschrieben) wurden in Dimethylformamid 20 Minuten lang aufgequollen und dann in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz abgegossen und dann wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) weitere 5 Minuten lang suspendiert und gerührt. Das Harz wurde dann abgegossen und fünfmal mit Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde dann in einer Lösung von 2,1 g (6 mmol) N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-3-methyl-L-valin in Dimethylformamid suspendiert und dann eine Mischung von 1,9 g 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 1,3 ml (0,12 mmol) N-Methylmorpholin, gelöst in Dimethylformamid, zugegeben. Nach 40-minütigem Rühren wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz abgegossen und wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) weitere 5 Minuten lang suspendiert und gerührt. Dann wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit 1,5 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde dann in einer Lösung von 2,4 g (6 mmol) N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-3-(2-methylphenyl)-L-alanin in Dimethylformamid suspendiert und dann eine Mischung von 1,9 g 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 1,3 g N-Methylmorpholin, gelöst in Dimethylformamid, zugegeben. Nach 40-minütigem Rühren wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit Dimethylformamid gewaschen.

40 mg dieses Harzes wurden in 0,7 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) wieder suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz abgegossen und wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) weitere 5 Minuten lang suspendiert und gerührt. Dann wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde dann in 0,5 ml einer 0,2 M Lösung von N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-tert.-butyl-L- α -glutaminsäure in Dimethylsulfoxid suspendiert und dann 0,5 ml einer Mischung von 0,2 M 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 0,4 M N-Methylmorpholin in Dimethylformamid zugegeben. Nach einstündigem Rühren wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit 1 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde wieder in 0,7 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde

DE 199 14 474 A 1

das Harz abgegossen und wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) suspendiert und weitere 5 Minuten lang gerührt. Dann wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit 1 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde dann in 0,5 ml einer 0,2 M Lösung von N-[(9-Fluorenyl)methoxycarbonyl]-O-tert.-butyl-L- α -asparaginsäure in Dimethylsulfoxid suspendiert und dann 0,5 ml einer Mischung von 0,2 M 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 0,4 M N-Methylmorpholin in Dimethylformamid zugegeben. Nach einstündigem Rühren wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit 1 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde dann in 0,7 ml Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) wieder suspendiert und gerührt. Nach 5 Minuten wurde das Harz abgegossen und wieder in Dimethylformamid/Piperidin (4 : 1) weitere 5 Minuten lang suspendiert und gerührt. Dann wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit 1 ml Dimethylformamid gewaschen.

Das Harz wurde in 0,5 ml einer 0,2 M Lösung von Cumalinsäure in Dimethylformamid suspendiert und dann 0,5 ml einer Mischung von 0,2 M 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und 0,4 M N-Methylmorpholin in Dimethylformamid zugegeben. Nach einstündigem Rühren wurde das Harz abgegossen und fünfmal mit 1 ml Dimethylformamid und dann zweimal mit 1 ml Dichlormethan gewaschen.

0,2 ml Dichlormethan wurden zu dem Harz zugegeben, das dann mit 0,7 ml Trifluoressigsäure/Wasser (19 : 1) versetzt wurde und dann 90 Minuten lang gerührt. Es wurde dann abfiltriert und mit 0,7 ml Trifluoressigsäure/Wasser (19 : 1) gewaschen. Die vereinigten Trifluoressigsäure/Wasser-Mischungen wurden dann in einer Vakuumzentrifuge eingedampft und der Rückstand in Acetonitril/Wasser (1 : 1) suspendiert und gefriergetrocknet. Es wurden 7 mg 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-[6-Oxo-6H-pyran-3-yl] carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]aminoj propylboronsäure erhalten; MS: m/e 839,4 [M+H-H₂O]⁺.

Beispiel 67

In analoger Weise, wie in Beispiel 66, wobei Cumalinsäure durch 4-Acetamidobutansäure ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-(4-Acetamidobutyryl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]aminoj propylboronsäure erhalten; MS: m/e 844,5 [M+H-H₂O]⁺.

Beispiel 68

In analoger Weise, wie in Beispiel 66, wobei Cumalinsäure durch Acetoxyessigsäure ersetzt wurde, wurde 1(RS)-[[N-[N-[N-[N-(2-Acetoxyacetyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]aminoj propylboronsäure erhalten; MS: m/e 817,5 [M+H-H₂O]⁺.

Die folgenden Beispiele erläutern pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der Formel I enthalten:

Beispiel A

Tabletten, die die folgenden Inhaltsstoffe enthalten, können in üblicher Weise hergestellt werden:

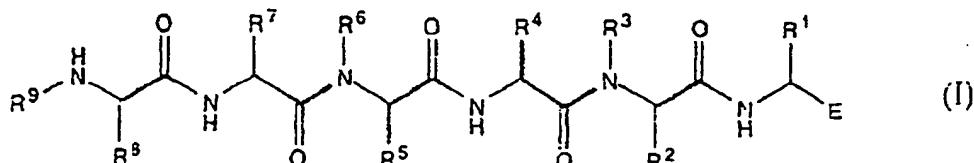
Inhaltsstoff	Pro Tablette
Verbindung von Formel 1	10,0 mg
Lactose	125,0 mg
Maisstärke	75,0 mg
Talkum	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Gesamtgewicht	215,0 mg

Beispiel B

Kapseln, die die folgenden Inhaltsstoffe enthalten, können in üblicher Weise hergestellt werden:

Inhaltsstoff	Pro Kapsel
Verbindung der Formel 1	10,0 mg
Lactose	165,0 mg
Maisstärke	20,0 mg
Talkum	5,0 mg
Kapselfüllgewicht	200,0 mg

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



5

10

worin

E -CHO oder -B(OH)₂ bedeutet;R¹ einen Niedrigalkyl-, Halogen niedrigalkyl-, Cyanoniedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Heteroaryl-Niedrigalkyl-, Niedrigalkenyl- oder Niedrigalkinylrest bedeutet;

15

R² R^{2a} oder R^{2b} bedeutet;R^{2a} einen Niedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Aminocarbonyl-Niedrigalkyl- oder Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkylrest bedeutet;

20

R^{2b} einen Aryl-Niedrigalkoxy-Aryl-Niedrigalkyl- oder Heteroaryl-Niedrigalkylrest bedeutet;R³ Wasserstoff oder einen Niedrigalkylrest bedeutet oder

25

R² und R³ zusammen einen Di- oder Trimethylenrest bedeuten, der gegebenenfalls mit Hydroxyresten substituiert ist;R⁴ einen Niedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Cyanoniedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Niedrigalkenyl-, Aryl-, oder Niedrigcycloalkylrest bedeutet;

25

R⁵ R^{5a} oder R^{5b} bedeutet;R^{5a} einen Niedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Cyanoniedrigalkylthio-Niedrigalkyl- oder Niedrigcycloalkylrest bedeutet;

30

R^{5b} einen Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkylrest bedeutet;R⁶ Wasserstoff oder einen Niedrigalkylrest bedeutet;R⁷ R^{7a} oder R^{7b} bedeutet;R^{7a} einen Niedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkyl- oder Niedrigcycloalkylrest bedeutet;

35

R^{7b} einen Aryl-Niedrigalkylthio-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkoxy-Aryl-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkoxycarbonyl-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkylcarbonyl-Niedrigalkyl-, Nitroguanidino-Niedrigalkyl-, Arylsulfonylguanidino-Niedrigalkyl-, Niedrigalkylsulfonyl-Niedrigalkyl-, Acetamidomethylthio-Niedrigalkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Niedrigalkylrest bedeutet;R⁸ R^{8a} oder R^{8b} bedeutet;

40

R^{8a} einen Niedrigalkyl-, Hydroxyniedrigalkyl-, Carboxyniedrigalkyl- oder Arylniedrigalkylrest bedeutet;R^{8b} einen Mercaptoniedrigalkyl-, Niedrigalkylsulfonyl-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkoxy-Niedrigalkyl- oder Aryl-Heteroaryl-Niedrigalkylrest bedeutet;

45

R⁹ R^{9a} oder R^{9b} bedeutet;

45

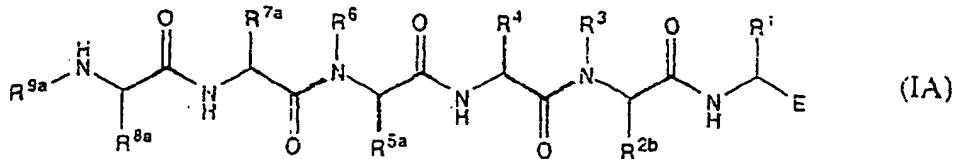
R^{9a} einen Niedrigalkylcarbonyl-, Carboxyniedrigalkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Niedrigalkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Niedrigalkoxycarbonyl-, oder Aryl-Niedrigalkoxycarbonylrest bedeutet undR^{9b} einen Aryl-Niedrigalkylcarbonyl-, Heteroaryl-Niedrigalkylcarbonyl-, Arylaminocarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Heteroarylthio-Niedrigalkylcarbonyl-, Heteroaryl-Niedrigalkylcarbonyl-, Hydroxyfluorenylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkoxy-Niedrigalkoxy-Niedrigalkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkoxy-Niedrigalkoxy-Niedrigalkylcarbonyl-, Arylcarbonylamino-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkylcarbonyl-Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkylcarbonylaminino-Niedrigalkylcarbonyl-, Heterocyclcarbonyl-, Niedrigalkylcarbonyloxy-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkoxycarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Aryloxy-Niedrigalkylcarbonyl-, Niedrigalkinylcarbonyl- oder Niedrigcycloalkylcarbonylrest bedeutet;

50

mit dem Vorbehalt, daß R², R⁵, R⁷, R⁸ und R⁹ nicht gleichzeitig R^{2a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{8a} bzw. R^{9a} bedeuten; und Salze von sauren Verbindungen der Formel I mit Basen.

55

2. Verbindungen der allgemeinen Formel

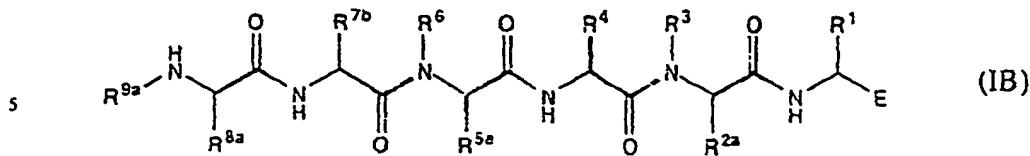


60

worin E, R¹, R^{2b}, R³, R⁴, R^{5a}, R⁶, R^{7a}, R^{8a} und R^{9a} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

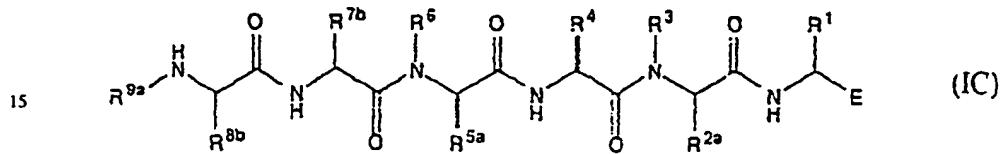
65

3. Verbindungen der allgemeinen Formel



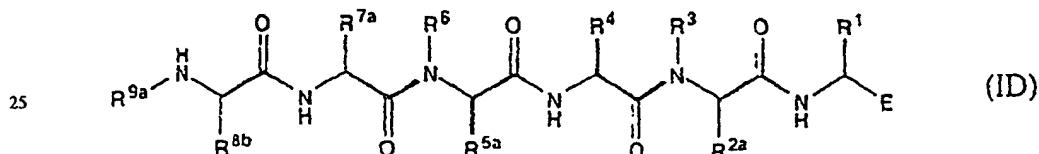
10 worin E, R¹, R^{2a}, R³, R⁴, R^{5a}, R⁶, R^{7b}, R^{8a} und R^{9a} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel



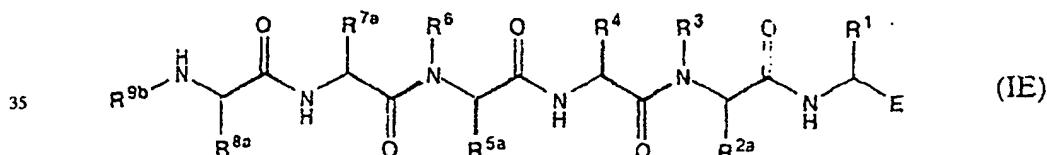
20 worin E, R¹, R^{2a}, R³, R⁴, R^{5a}, R⁶, R^{7b}, R^{8b} und R^{9a} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel



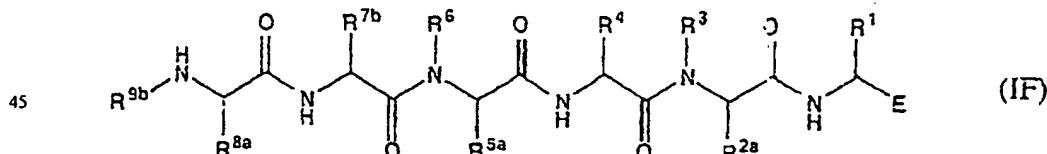
30 worin E, R¹, R^{2a}, R³, R⁴, R^{5a}, R⁶, R^{7a}, R^{8b} und R^{9a} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel



40 worin E, R¹, R^{2a}, R³, R⁴, R^{5a}, R⁶, R^{7a}, R^{8a} und R^{9b} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel



50 worin E, R¹, R^{2a}, R³, R⁴, R^{5a}, R⁶, R^{7b}, R^{8a} und R^{9b} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin R¹ einen Niedrigalkyl- oder Halogenniedrigalkylrest bedeutet.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, worin R¹ einen Fluorniedrigalkylrest bedeutet.

10. Verbindungen nach Anspruch 1 oder einem der Ansprüche 3 bis 9, worin R² einen Niedrigalkylrest bedeutet.

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, worin R³ Wasserstoff bedeutet.

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, worin R⁴ einen Niedrigalkylrest bedeutet.

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, worin R⁵ einen Aryl-Niedrigalkylrest bedeutet.

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, worin R⁶ Wasserstoff bedeutet.

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 5, 6 und 8 bis 14, worin R^{7a} einen Niedrigalkyl-, Carboxy-Niedrigalkyl-, Aryl-Niedrigalkyl-, Niedrigcycloalkyl-Niedrigalkyl- oder Niedrigcycloalkylrest bedeutet.

60 16. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 3, 4 und 7 bis 14, worin R^{7b} einen Nitroguanidino-Niedrigalkyl-, Acetamidomethylthio-Niedrigalkyl- oder Niedrigalkylsulfonyl-Niedrigalkylrest bedeutet.

17. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3 und 6 bis 16, worin R^{8a} einen Carboxy-Niedrigalkyl-, Hydroxy-Niedrigalkyl- oder Aryl-Niedrigalkylrest bedeutet.

65 18. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 4, 5 und 8 bis 16, worin R^{8b} einen Aryl-Heteroaryl-Niedrigalkylrest bedeutet.

19. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und 8 bis 18, worin R^{9a} einen Niedrigalkylcarbonyl-, Carboxy-Niedrigalkylcarbonyl- oder Arylcarbonylrest bedeutet.

20. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 und 6 bis 18, worin R^{9b} einen Heteroarylcarbonyl-, Hydroxyfluor-

renylcarbonyl-, Heterocyclcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-Niedrigalkylcarbonyl-, Heteroaryl-Niedrigalkylcarbonyl- oder Aryl-Niedrigalkylcarbonylrest bedeutet.

21. Verbindung der Formel IA, wie in Anspruch 2 angegeben, ausgewählt aus:

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-benzyl-L-tyrosyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-O-(2,6-dichlorbenzyl)-L-tyrosyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd und
 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-2-(3-thienyl)-L-alanyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd.

22. Verbindung der Formel IB, wie in Anspruch 3 angegeben, ausgewählt aus:

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S-(acetamidomethyl)-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S-benzyl-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-3-(3-thenyl)-D-alanyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-D-tryptophyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-S-(4-methoxybenzyl)-D-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L- α -aspartyl]-O-benzyl-D-threonyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(4-acetamidobenzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(2-Ethylbutyryl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

1(RS)-[[N-[N-[N-(N-Acetyl-L- α -aspartyl)-S,S-dioxo-L-methionyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure und

1(RS)-[[N-[N-[N-(N-Acetyl-L- α -aspartyl)-S-(acetamido)methyl]-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure.

23. Verbindung der Formel IC, wie in Anspruch 4 angegeben, ausgewählt aus:

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N2-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-N6-(p-toluoisulfonyl)-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-D-tyrosyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-4-nitro-D-phenylalanyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-D-2-phenylglycyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N2-[N-Acetyl-O-benzyl-L-seryl]-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-O-benzyl-L-seryl]-S-benzyl-L-cysteinyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-O-benzyl-L-seryl]-D-tryptophyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N2-(N-Acetyl-S,S-dioxo-L-methionyl)-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N2-(N-Acetyl-L-tyrosyl)-N6-nitro-L-arginyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd.

24. Verbindung der Formel ID, wie in Anspruch 5 angegeben, ausgewählt aus:

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-S,S-dioxo-L-methionyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-S,S-dioxo-S-methyl-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

5 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-(3-Carboxypropionyl)-L-cysteinyl]-D-valyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd und

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-Acetyl-1-(2,4-dinitrophenyl)-L-histidyl]-L-2-cyclohexylglycyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure.

25. Verbindung der Formel IE, wie in Anspruch 6 angegeben, ausgewählt aus:

10 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[4-(4-Methylphenyl)butyryl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(4-Methylbenzoyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

15 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxyacetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-(4-Oxo-2-thioxo-3-thiazolidinyl)acetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

20 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-(2-Methyl-4-nitro-1-imidazolyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[N-(S-Hexinoyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

25 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[6-Chinolyl]carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[6-Oxo-3-pyranyl]carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

30 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)acetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-4-oxo-4H-pyran-2-yl]carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

35 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-(2-Naphthyl)acetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-Benzamidopropionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

40 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-5-pyrimidinyl]carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[3-Methyl-2-thenoyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

45 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-Cyclohexylacetyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2(RS)-(4-Nitrophenyl)propionyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-[6-Oxo-6H-pyran-3-yl]carbonyl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure;

1(RS)-[[N-[N-[N-[N-[4-Acetamidobutryl]-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure und

50 1(R3)-[[N-[N-[N-[N-(2-Acetoxyacetyl)-L- α -aspartyl]-L- α -glutamyl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]propylboronsäure.

26. Verbindung der Formel IF, wie in Anspruch 7 angegeben, ausgewählt aus:

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-(2,4,6-Trimethylphenyl)acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

55 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[1H-Benzotriazol-5-yl]carbonyl-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[4-(Phenylcarbamoyl)butyryl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

60 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)-thio]acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-Chlor-3-pyridyl]carbonyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[9-Hydroxy-9-fluorenyl]carbonyl-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

65 2(RS)-[[N-[N-[N-[N-[2-Furoyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(R3)-[[N-[N-[N-[N-[2(RS)-(4-Nitrophenyl)propionyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

2(R3)-[[N-[N-[N-[N-[2-(2-Chlorophenyl)acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd;

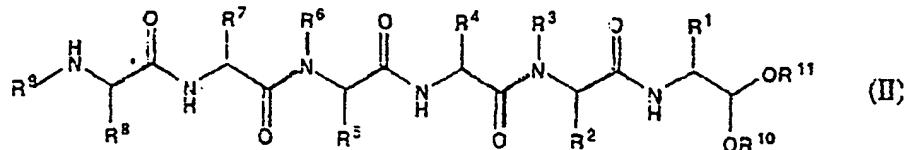
70 2(R3)-[[N-[N-[N-[N-[2-(2-Ethoxyacetyl)-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd und

2(R3)-[[N-[N-[N-[N-[3-Fluor-4-hydroxyphenyl]acetyl]-L-seryl]-O-benzyl-D-seryl]-2-methyl-L-phenylalanyl]-3-methyl-L-valyl]-L-leucyl]amino]-4,4,4-trifluorbutyraldehyd.

27. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zur Verwendung als therapeutisch aktive Substanz, insbesondere als antivirales Mittel und insbesondere als Mittel gegen Hepatitis C, Hepatitis G und Human-GB-Viren.

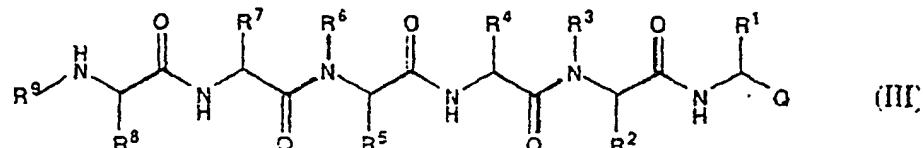
28. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26, wobei das Verfahren umfaßt

a) für die Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin E CHO bedeutet, daß man ein Acetal der allgemeinen Formel

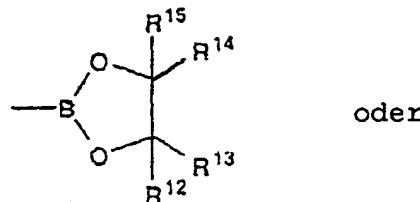


worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und dem angegebenen Vorbehalt unterliegen, deacetalisiert und, falls erforderlich, die Schutzgruppen abspaltet, mit dem Vorbehalt, daß alle Carboxy-, Hydroxy- und/oder Aminocarbonylgruppen, die vorhanden sind, in geschützter Form sind, und R¹⁰ und R¹¹ jeweils Niedrigalkylgruppen bedeuten, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin E B(OH)₂ bedeutet, bei einem substituierten Dioxaborolan der allgemeinen Formel

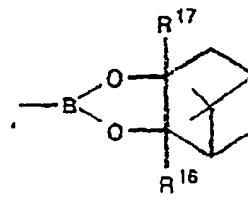


worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und dem darin angegebenen Vorbehalt unterliegen, eine Ringöffnung durchführt, und, falls erforderlich, Schutzgruppen abspaltet, mit dem Vorbehalt, daß alle vorhandenen Carboxy-, Hydroxy- und/oder Aminocarbonylgruppen in geschützter Form sind, und Q eine Gruppe der Formel



(a)

oder



(b)

bedeutet, worin R¹², R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ jeweils Wasserstoff oder Niedrigalkylreste bedeuten und R¹⁶ und R¹⁷ jeweils Wasserstoff oder Niedrigalkylreste bedeuten und

c) falls erwünscht, eine saure Verbindung der Formel I, die erhalten wurde, in ein Salz mit einer Base umgewandelt.

29. Verfahren nach Anspruch 28, worin das Acetal der Formel II oder das substituierte Dioxaborolan der Formel III, worin Q eine Gruppe der Formel (a) bedeutet, an ein Festphasenpeptid-Syntheseharz gebunden wird.

30. Acetale der Formel II, wie in Anspruch 28 angegeben.

31. Substituierte Dioxaborolane der Formel III, wie in Anspruch 28 angegeben.

32. Arzneimittel, insbesondere antivirales Arzneimittel, insbesondere Arzneimittel gegen Hepatitis C, Hepatitis G und Human-GB-Viren enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.

33. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26 zur Herstellung eines antiviralen Arzneimittels, insbesondere eines Arzneimittels gegen Hepatitis C, Hepatitis G und Human-GB-Viren.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -